

MOLEKÜLER MODELLEME YÖNTEMLERİ

Prof. Dr. Esin AKI-YALÇIN

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı



İNTERNET SAYFASI

<http://kisisel.ankara.edu.tr/ankara.edu.tr/esinaki/>

BAŞARI HİKAYELERİ

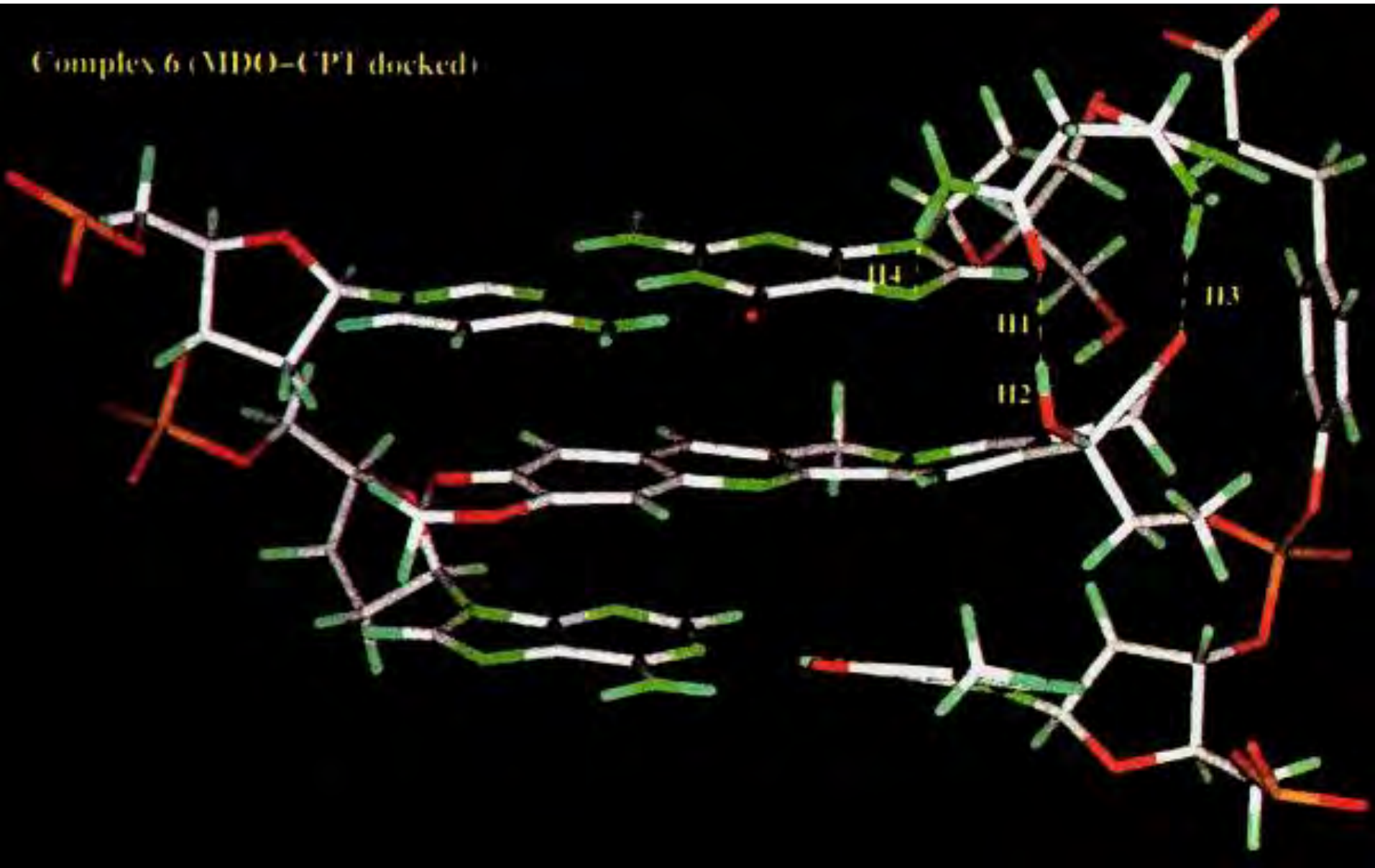
- ❑ Aricept, Eisai → Alzheimer
- ❑ Trusopt, Merck → Glaucoma Tedavisi
- ❑ Viracept, Pfizer, → AIDS
- ❑ NOROXİN, Kyorin Pharmaceuticals → Antibiyotik

A 3D molecular structure visualization showing a complex network of atoms and bonds. The atoms are represented by colored spheres (red, blue, green, yellow, cyan) and the bonds by sticks. The structure is set against a background of overlapping translucent colored planes (orange, green, red, cyan).

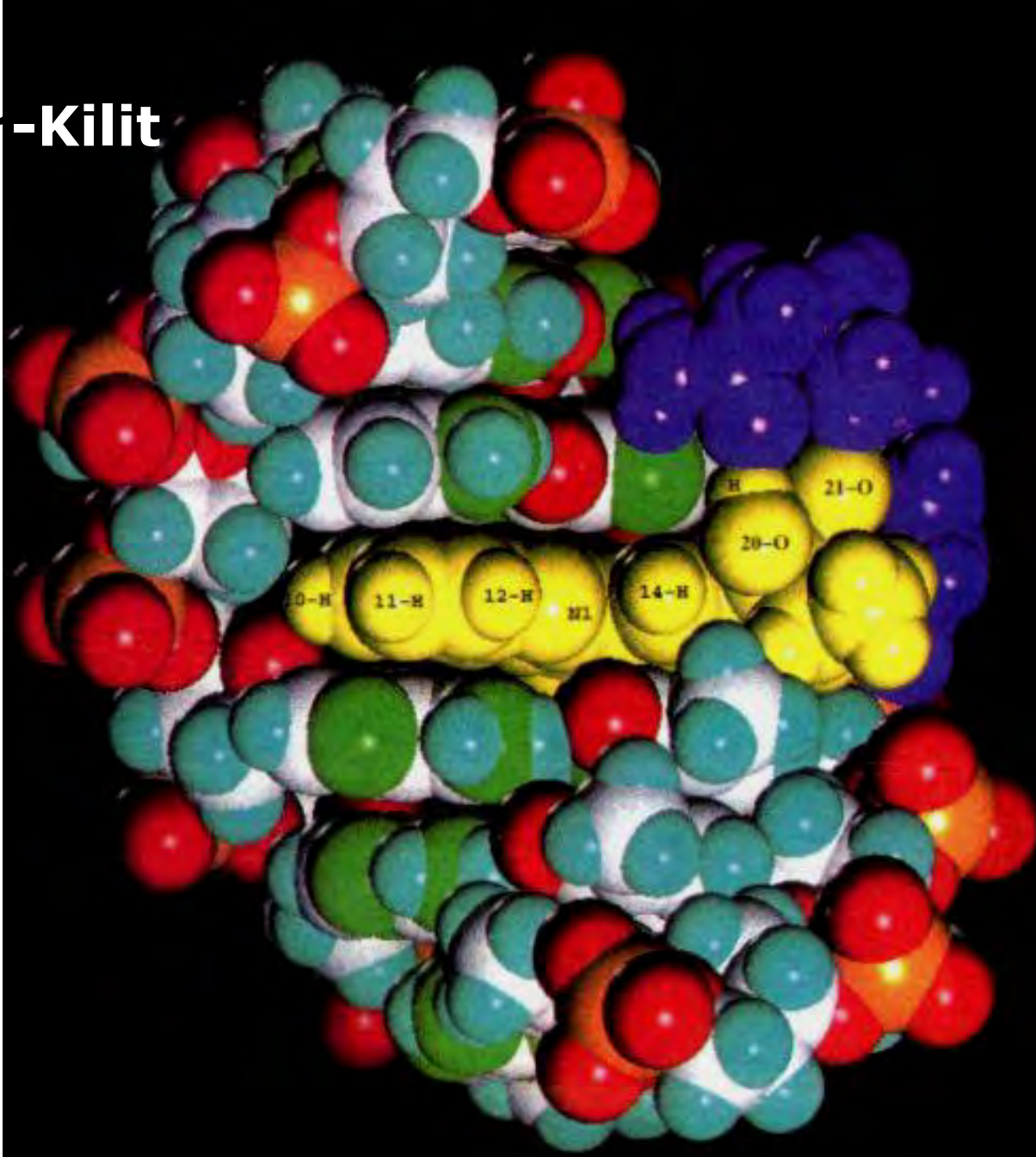
3 Boyutlu Moleküler Yapının Oluşturulması

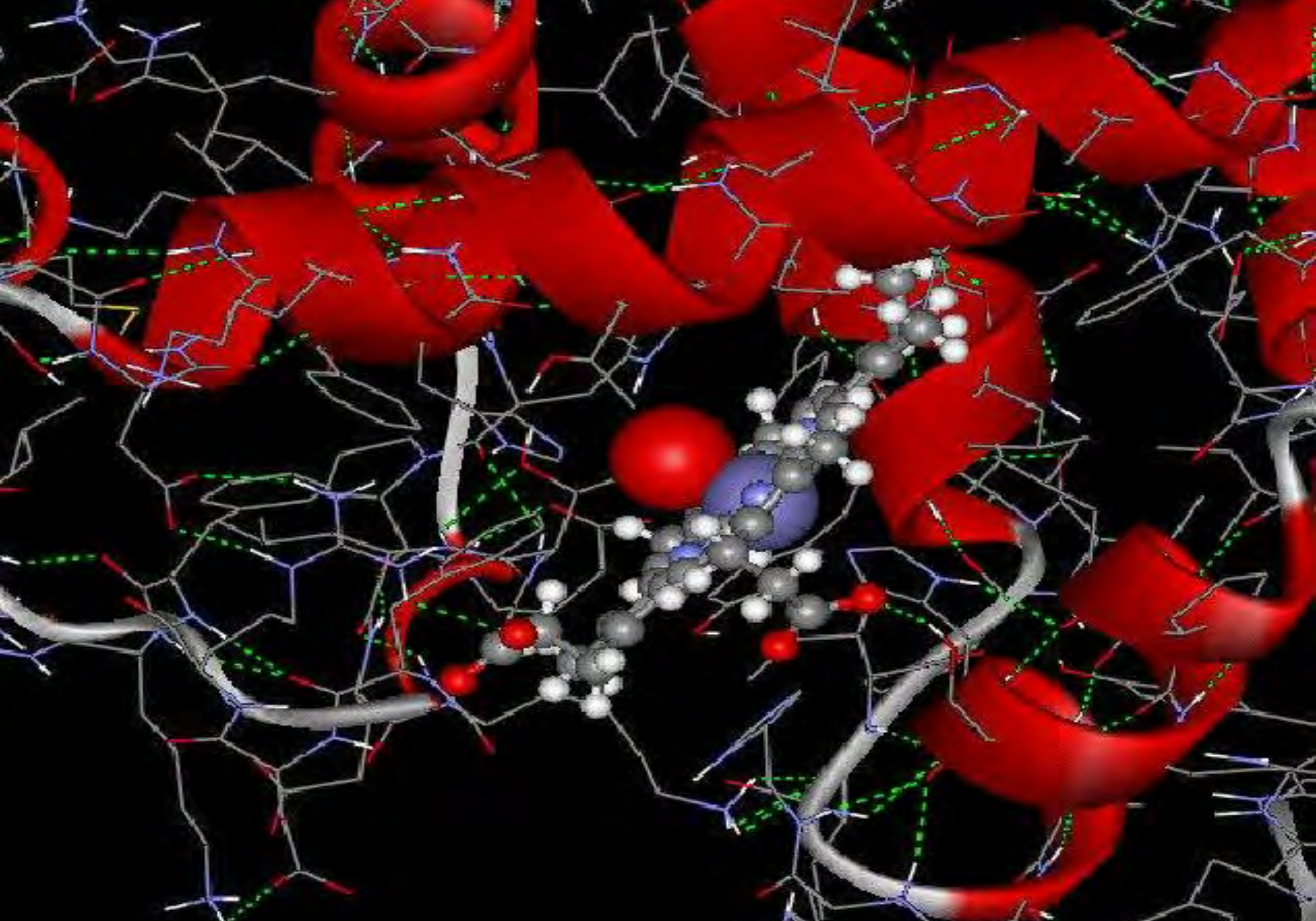
- > **İLK KEZ 1970'TE BİLGİSAYARDA MOLEKÜLÜN ROTASYONU GÖRÜNTÜLENMİŞTİR**
- > **MOLEKÜLER MODELLEMENİN GELİŞMESİ NÜKLEER FİZİKTEKİ GELİŞMELER İLE PARALEL OLMUŞTUR**
ör: KRİSTALOGRAFİ, NMR vb.
- > **3-BOYUTLU ÇALIŞMA BİLEŞİKLERİN UZAYDAKİ TÜM ÖZELLİKLERİNİN TANIMLANMASIDIR**

Complex 6 (MDO-CPI docked)



Anahtar-Kilit Örneđi







3 Boyutlu Moleküler Yapının Oluşturulması

BİLGİSAYAR ORTAMINDA 3D YAPININ OLUŞTURULMASI

- 1) X-IŞINLARI KRİSTALOGRAFİSİ ARACILIĞI İLE OLUŞTURULAN VERİ BANKALARI (DATABASE)
- 2) FRAGMAN VERİLERİ
- 3) TASLAK ÇİZMEK

The background of the slide features a complex, multi-colored molecular structure, likely a protein or a large organic molecule, rendered in a wireframe style. The structure is composed of various atoms represented by different colors (red, blue, green, yellow, purple) and connected by lines representing bonds. The overall appearance is that of a 3D ball-and-stick model.

Geometrik Optimizasyon

MOLEKÜLLERİN DAYANIKLI OLDUĞU EN DÜŞÜK ENERJİLİ KONFORMASYONU BULUNUR

↑ MOLEKÜLER MEKANİK YÖNTEMİ KULLANILIR
Moleküler geometri ve enerjiler hesaplanır

Geometrik Optimizasyon

Bu yöntemde potansiyel enerji **Hooke Kanunu** na göre hesaplanır.

$$E_{\text{tot}} = E_{\text{str}} + E_{\text{bend}} + E_{\text{tors}} + E_{\text{vdw}} + E_{\text{elec}} + \dots$$

E_{tot} = Molekülün total enerjisi, E_{str} = Bağ gerilim enerjisi, E_{bend} = Bağ eğilimi enerjisi, E_{tors} = Torsiyon enerjisi, E_{vdw} = Van der Waals enerjisi, E_{elec} = Elektrostatik enerji

AKTİF KONFORMASYON GENELLİKLE EN DÜŞÜK ENERJİLİ KONFORMASYONLARDAN BİRİSİDİR

- > NMR TEKNİKLERİ İLE SADECE BİR KAÇ KONFORMERİN YAPISI SAPTANABİLİR.
- > TEORİK HESAPLAMALARLA TÜM KONFORMER HESAPLARI YAPILABİLMEKTEDİR.

PRATİK > X-ışınları kristalografisi ile konformasyon analizleri gerçekleştirilir

BAŞARI HİKAYELERİ

❑ Aricept, Eisai



Alzheimer

❑ Trusopt, Merck



Glaucoma Tedavisi

❑ Viracept, Pfizer,



AIDS

❑ NOROXİN, Kyorin Pharmaceuticals



Antibiyotik



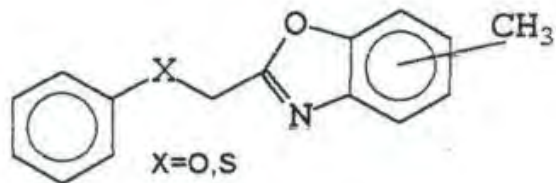
Prof. Dr. Esin AKI

KRİSTALOGRAFİ ÇALIŞMALARI

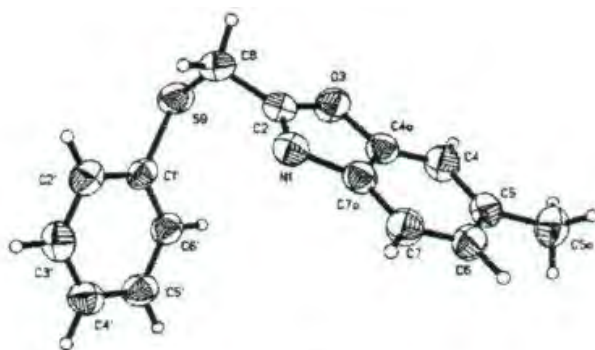
Prof. Dr. Esin AKI ve Grup Çalışmalarından
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

www.esisresearch.org

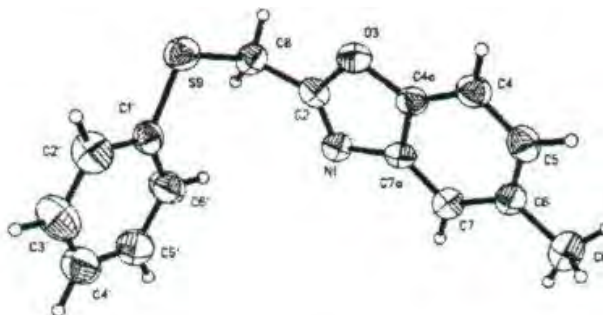
Sentezlediğimiz Bileşiklere ait Kristalografik Analiz Sonuçları



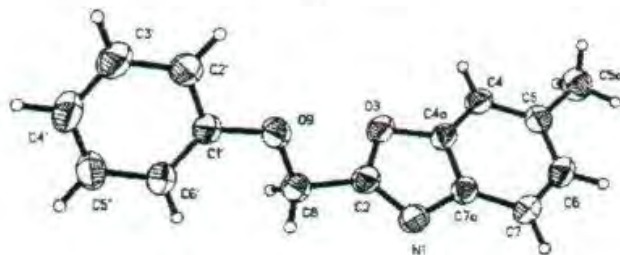
- 1: $\text{X}=\text{S}$, CH_3 at C5
- 2: $\text{X}=\text{S}$, CH_3 at C6
- 3: $\text{X}=\text{O}$, CH_3 at C5
- 4: $\text{X}=\text{O}$, CH_3 at C6



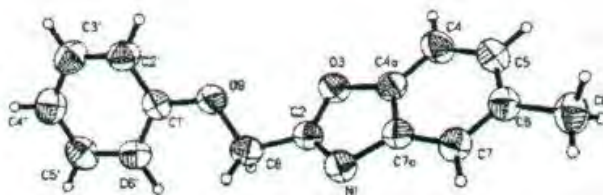
1



2



3



4

ORTEP drawing for molecules 1-4.

3 BOYUTLU İLAÇ TASARIMI UYGULAMA YÖNTEMLERİ

❖ EFEKTÖR (LİGANT) KAYNAKLI İLAÇ TASARIMI

Etki gösteren moleküllerin yapısından reseptör yapısının yorumlanması

❖ HEDEF KAYNAKLI İLAÇ TASARIMI

Bilinen hedef yapısından hareketle etki gösterebilecek moleküllerin tasarlanması

❖ HEDEF VE EFEKTÖR KAYNAKLI İLAÇ TASARIMI

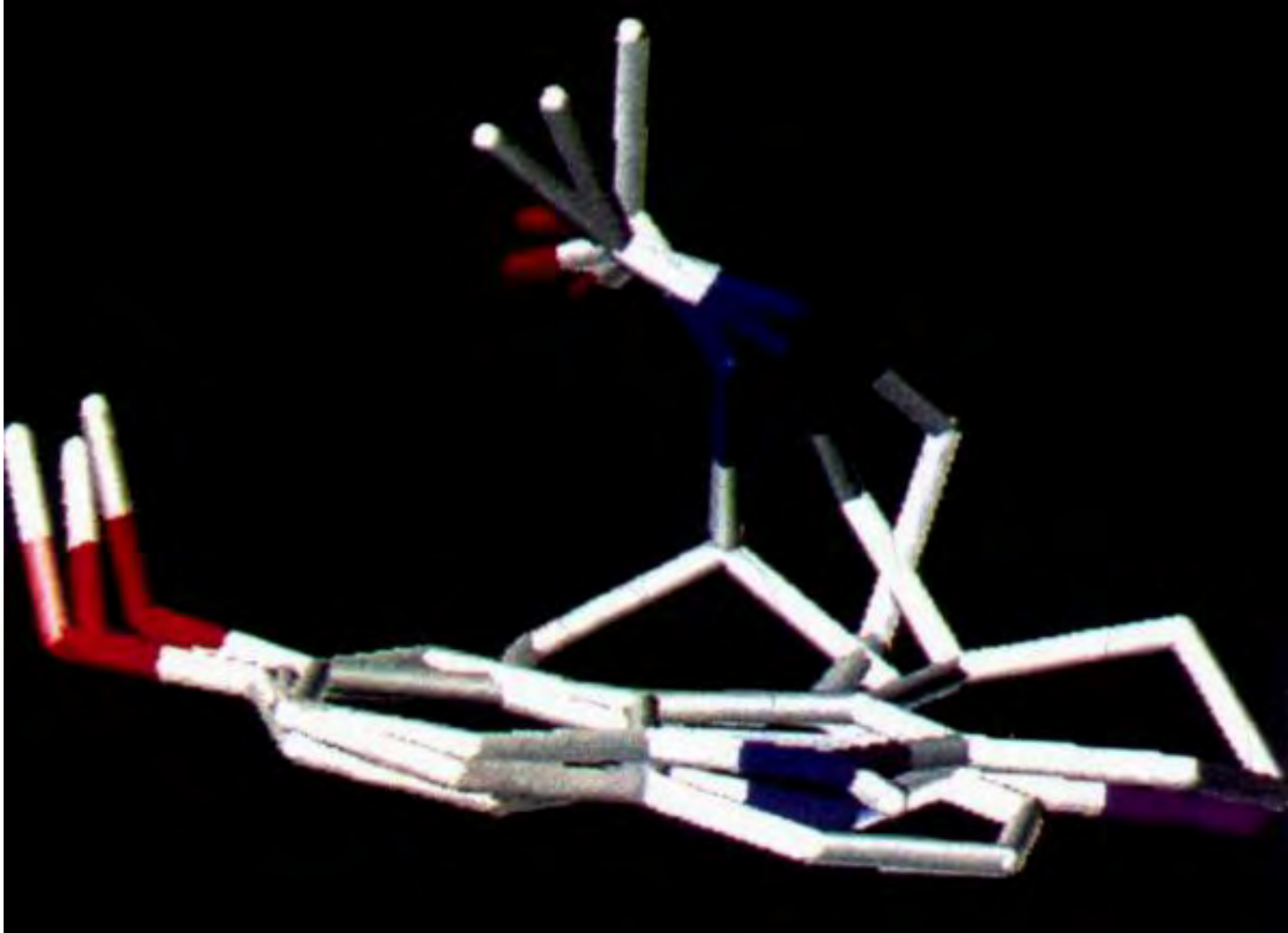
EFEKTÖR (LİGANT) KAYNAKLI İLAÇ TASARIMI

FARMAKOFOR ANALİZİ

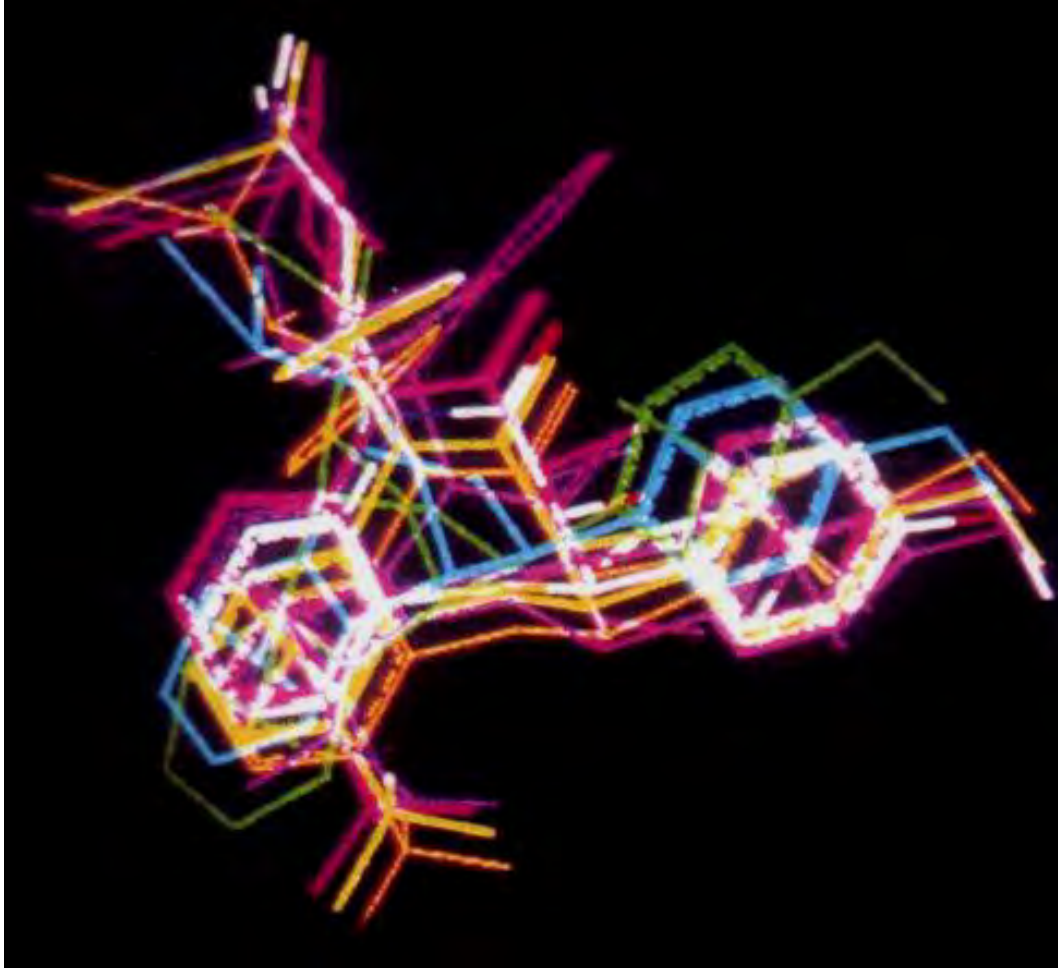
Moleküler uyum (Molecular alignment)

- **Bilgisayar Programları: SYBYL, DISCOVERY STUDIO vs.**
- **Moleküldeki Belirli Noktalar, gruplar ya da alanların uyumu araştırılır.**
- **Moleküllerin üstüste çakıştırılması yolu ile çalışılır.**

- 1) Aynı ana yapıya sahip bir dizi bileşik için uyum yönteminde moleküllerin ortak sahip oldukları aynı ana yapılar çakıştırılır.



2) Değişik (diverse compounds) ya da aynı yapıya sahip bir dizi bileşik için uyum yönteminde sabit (rigid) ve aktif olan yapı seçilir. Etkili olan lider bileşiğin önce en düşük enerjili yapısı oluşturulur, sonra diğer bileşiklerin lider bileşik ile çakışabilen konformasyonları bulunarak karşılaştırma yapılır.



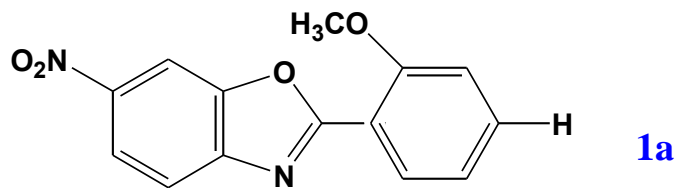
TOPOISOMERAZ II INHIBİTORÜ YENİ BİLEŞİKLERİN FARMAKOFOR ÇALIŞMALARI

Prof. Dr. Esin AKI ve Grup Çalışmalarından
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

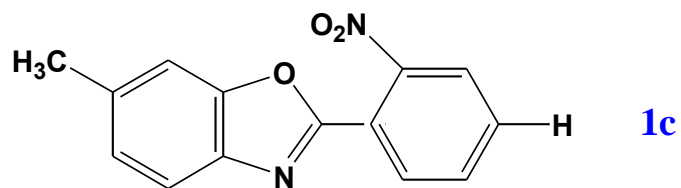
www.esisresearch.org

The Most Active Topo II Inhibitors Set Input in The HIPHOP Study

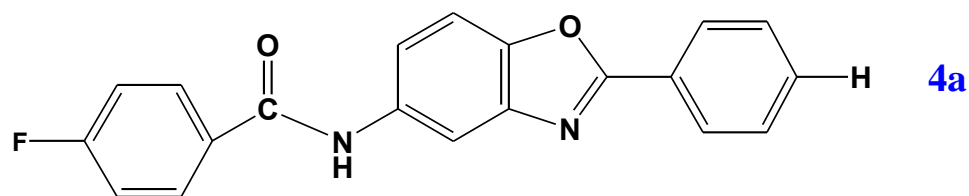
ETOPOSIDE : $IC_{50} = 21.8 \mu M$



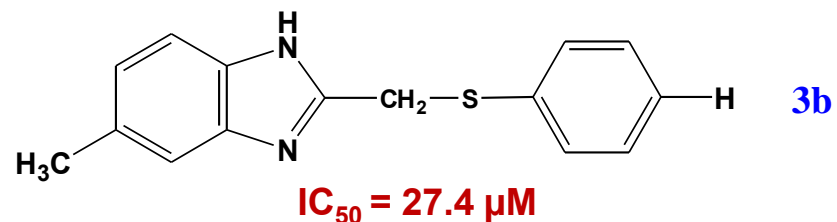
$IC_{50} = 17 \mu M$



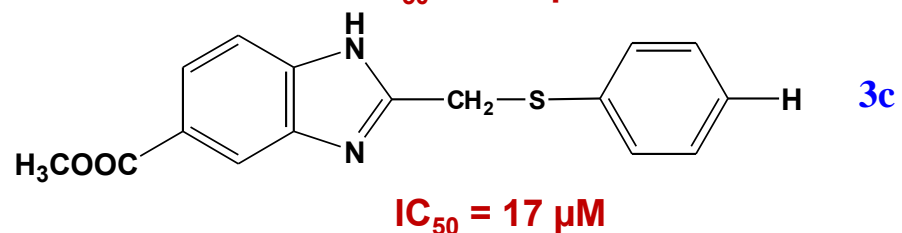
$IC_{50} = 18.8 \mu M$



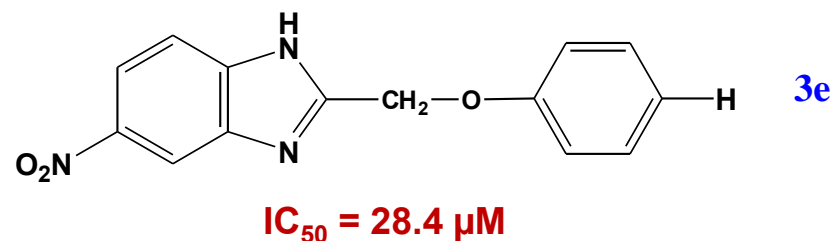
$IC_{50} = 24.1 \mu M$



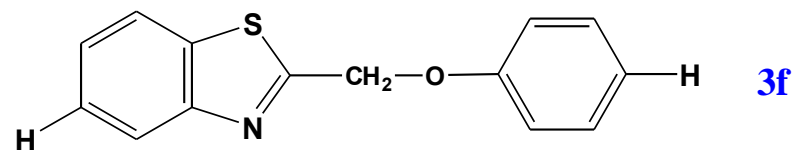
$IC_{50} = 27.4 \mu M$



$IC_{50} = 17 \mu M$



$IC_{50} = 28.4 \mu M$

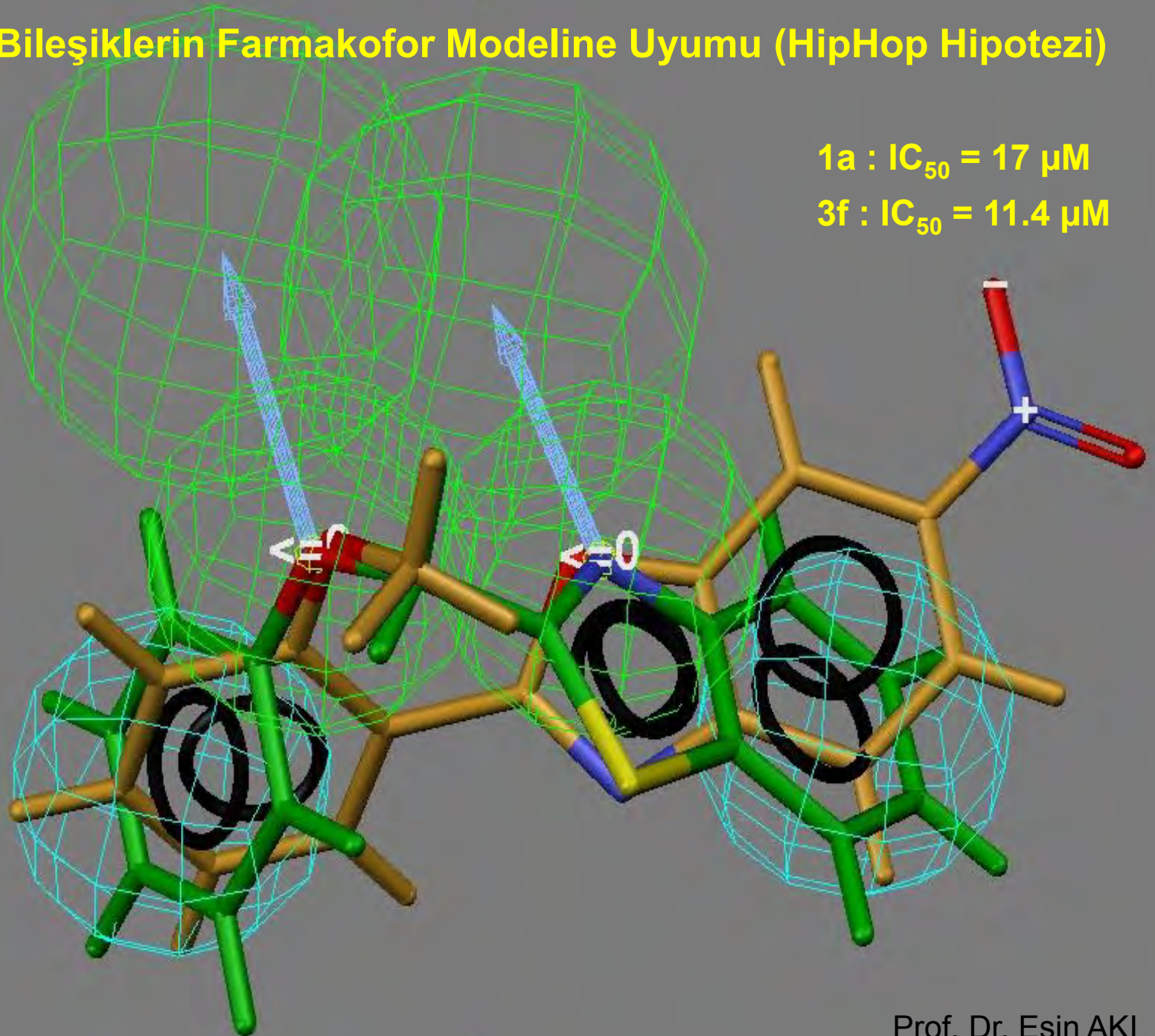


$IC_{50} = 11.4 \mu M$

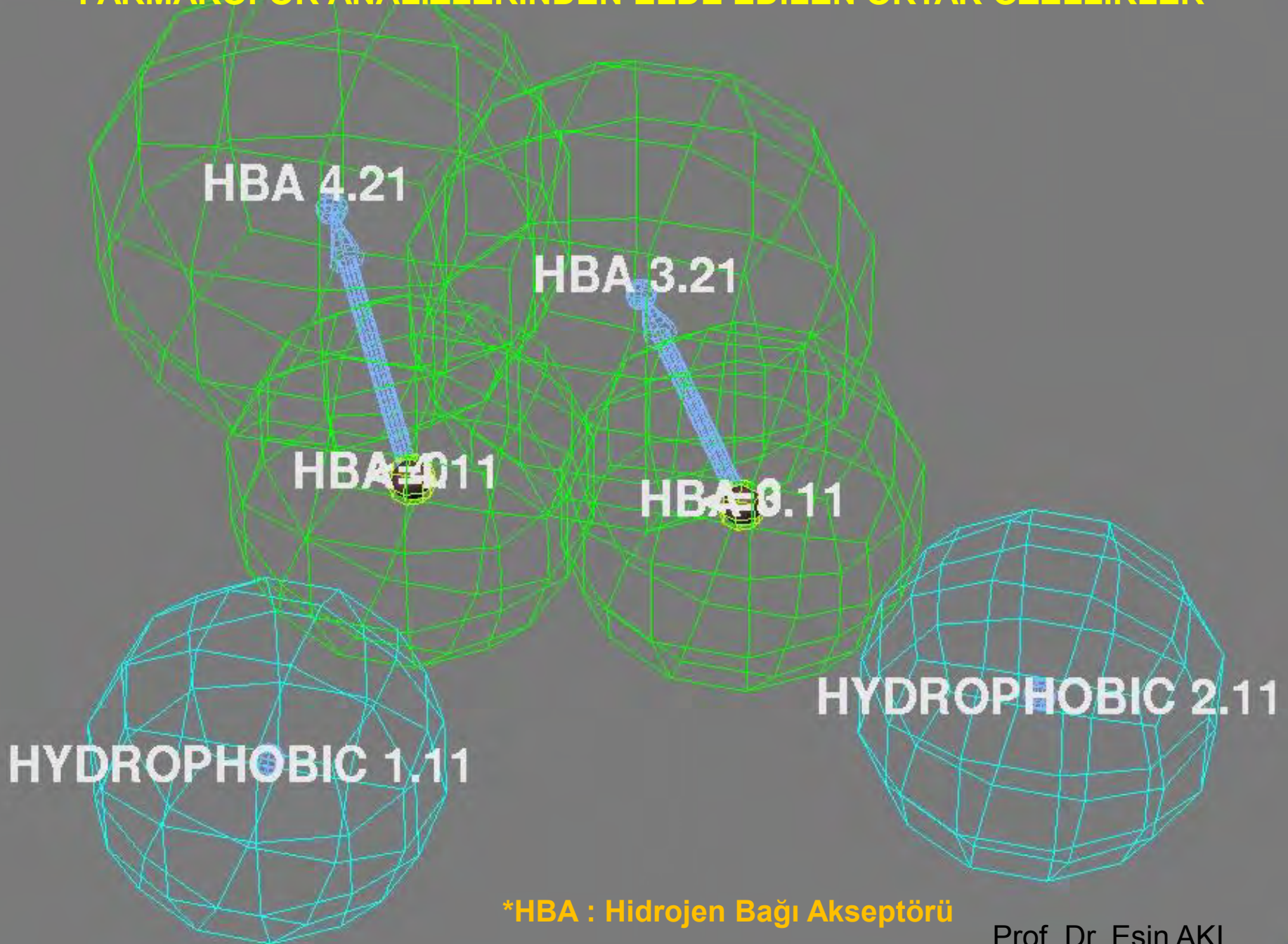
1a ve 3f Bileşiklerin Farmakofor Modeline Uyumu (HipHop Hipotezi)

1a : IC₅₀ = 17 µM

3f : IC₅₀ = 11.4 µM

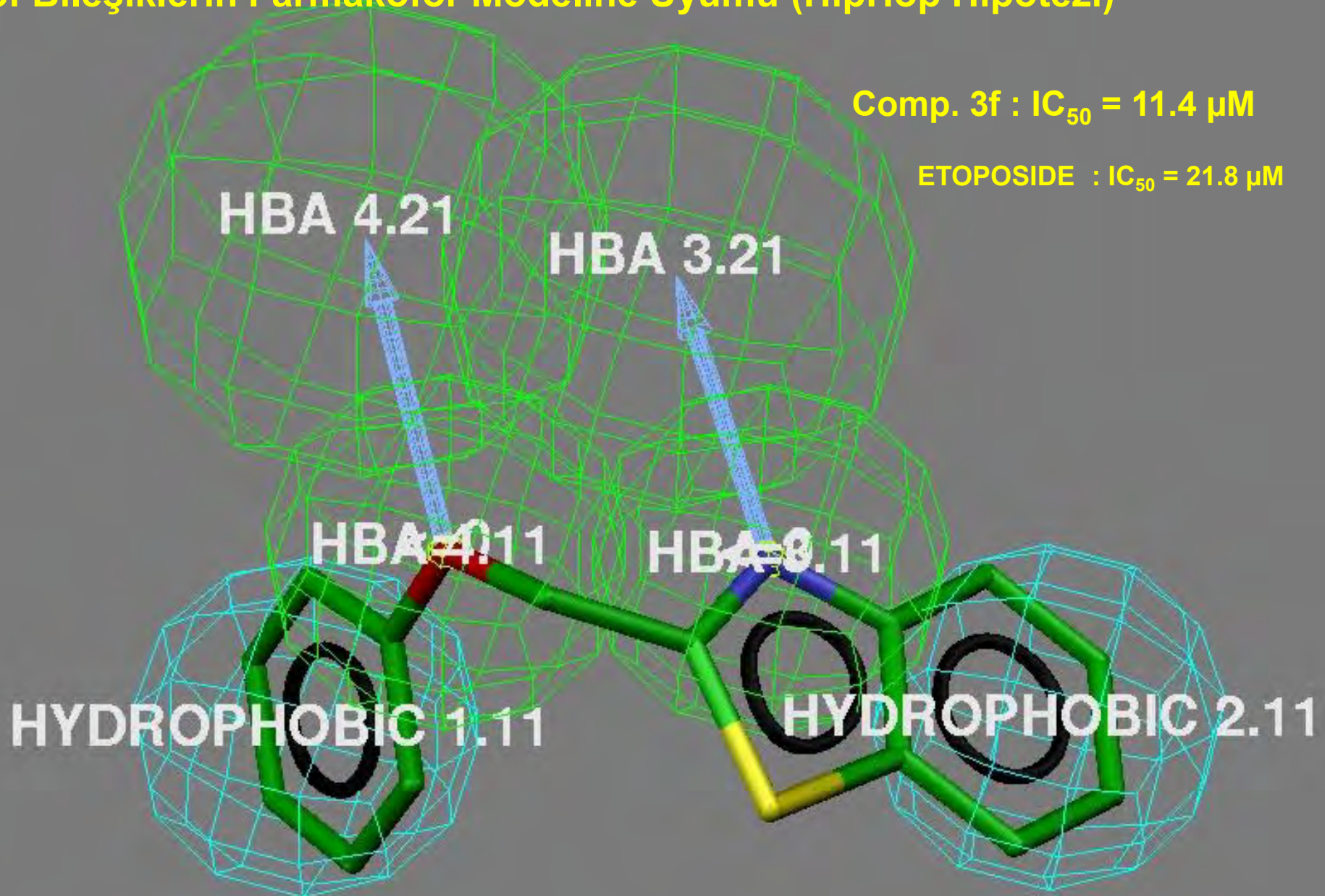


FARMAKOFOR ANALİZLERİNDEN ELDE EDİLEN ORTAK ÖZELLİKLER



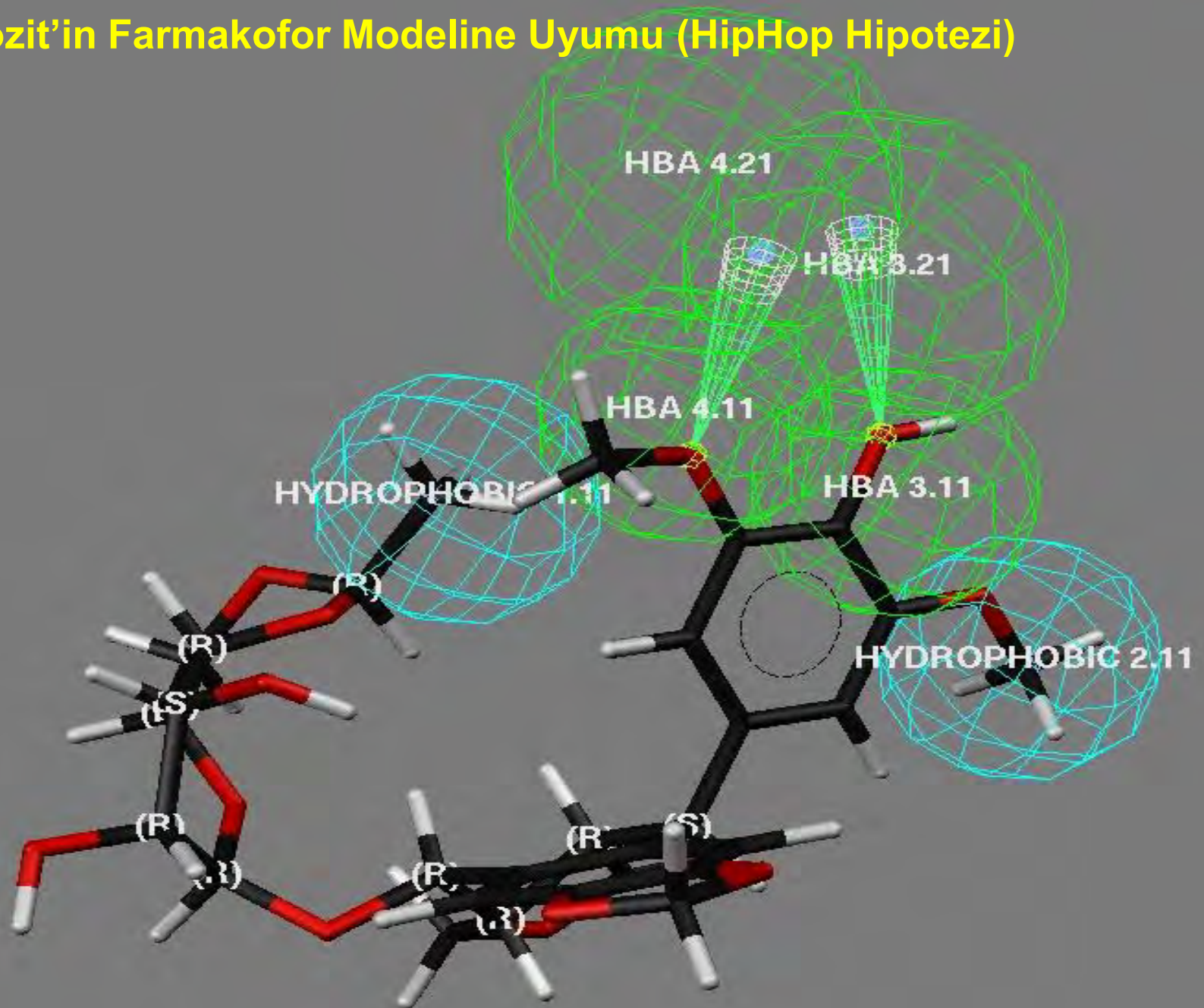
*HBA : Hidrojen Bağı Akseptörü

3f Bileşiklerin Farmakofor Modeline Uyumu (HipHop Hipotezi)



2-(Fenoksimetil) Benzotiyazol

Etopozit'in Farmakofor Modeline Uyumu (HipHop Hipotezi)



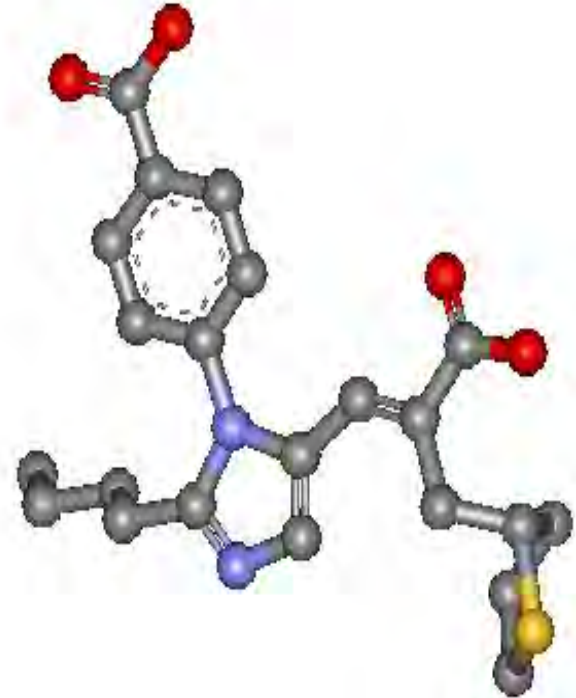
Moleküler Modelleme Ürünü

TEVETEN® Eprosartan

Antihipertansif

(Angiotensin II reseptör antagonisti)

Smithkline Beecham



Weinstock, J. *et al.* *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1514-1517; Keenan, R. M. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1880-1892.

Farmakofor Analizleri Ürünü

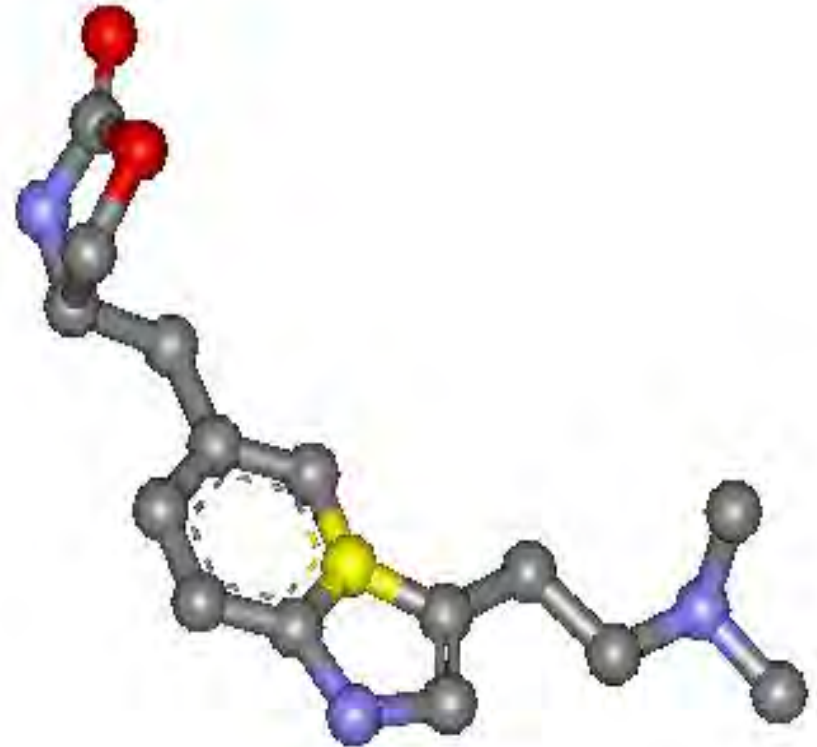
ZOMIG® Zolmitriptan

Migrain tedavisi

(5HT₁ agonisti)

Wellcome, Zeneca

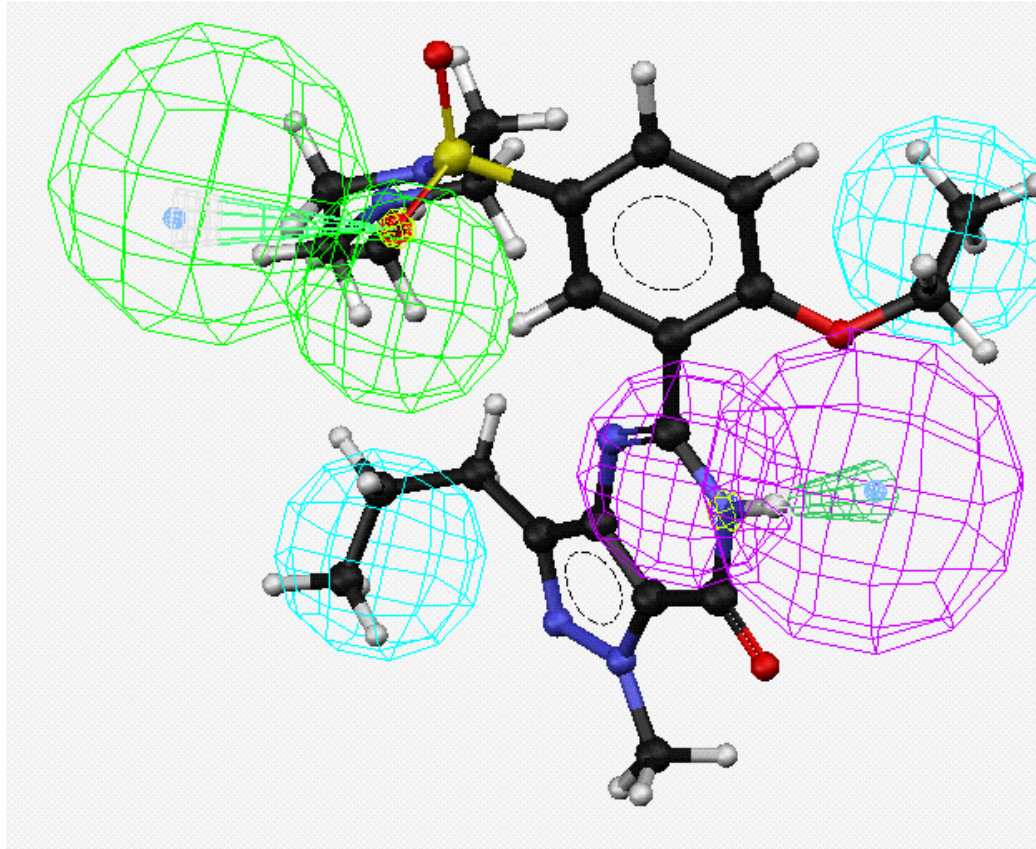
- Moleküler Modelleme
- Farmakofor Analizleri



Glen, R. C. *et al. J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3566-3580.

Farmakofor Çalışması

Sildenafil VIAGRA



Ekins, S. et al. *Pharmacophore Perception, Development and Use in Drug Design*, Güner, O. F., Ed., **2000**, La Jolla, pp 269-288.

3D-QSAR

3D KANTİTATİF YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ

CoMFA ANALİZLERİ

**Comparative Molecular Field Analysis
Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizleri**

COMPARATIVE MOLECULAR FIELD ANALYSIS

KARŞILAŞTIRMALI MOLEKÜLER ALAN ANALİZLERİ

- Bilgisayar Programı ↑ SYBYL
- CoMFA Analizleri 3D (3 Boyutlu) Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizlerini gerçekleştirmek için geliştirilmiştir.
- CoMFA Analizleri sonucu bilinmeyen hedefin 3-boyutlu haritası çıkarılır
- Moleküle ait fizikokimyasal ve konformasyonel özellikleri içeren parametreler ile biyolojik etki ilişkiye sokulmaktadır.
- 3 Boyutlu özellikler XYZ koordinatları ile ilişkili olarak binlerce parametreyi içermektedir.
- İstatistiksel Yöntem olarak 3-D QSAR Analizlerinde PLS (Partial Least Squares) yöntemi kullanılır.
- Benzer özellikteki parametreler tek bir vektör haline getirilir, böylece şans korelasyonlarının önüne geçilir.
- R^2 yerine kros-valide edilmiş Q^2 kullanılır

Bu analiz sonucunda araştırılan moleküllerin biyolojik etkiden sorumlu olan yöreleri belirlenerek, bu yöreler bilgisayar ekranında 3-boyutlu alan gösterimleri şeklinde (contour map) ortaya çıkartılır.

Örnek:

Sterik alanlar,

Elektrostatik alanlar

Hidrofobik alanlar

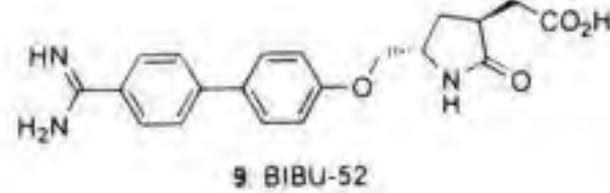
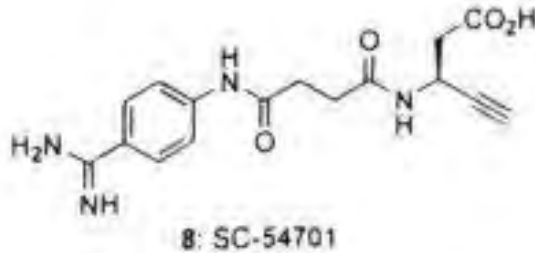
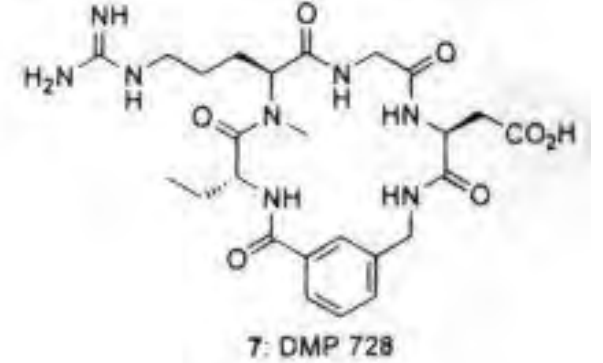
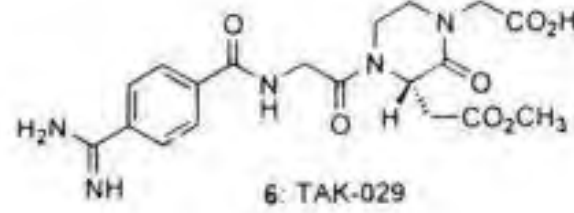
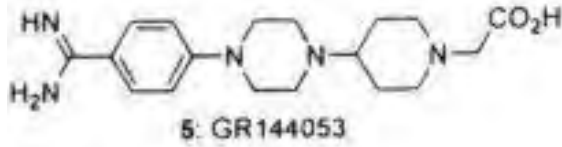
H-bağı akseptörü

H-bağı donörü

CoMFA ANALİZLERİ > ÖRNEK

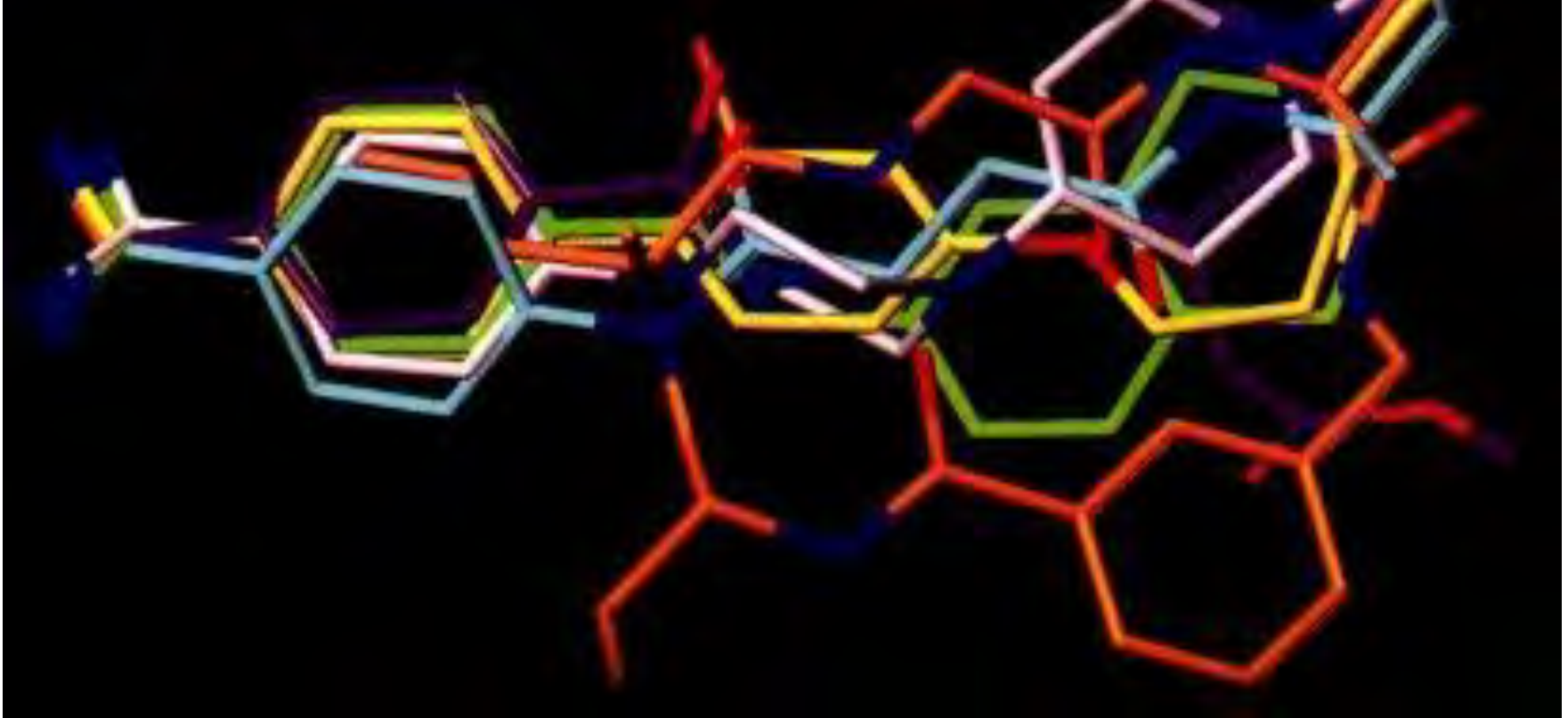
Glukoprotein II-b III-a Reseptör Antagonistlerinin Tasarımı

- > Glukoprotein IIb-IIIa Reseptörleri > Aktive olmuş plateletlerin yüzeyinde yer alan fibrinojenlerin bağlandığı reseptörlerdir.
- > Fibrinojenin bağlanmasının inhibe edilmesi ile > platelet agregasyonu inhibe edilir. > miyokardiyal enfarktüs, iskemi atakları, periferik arteriyel hastalıklarla mücadele
- > Reseptörün yapısı bilinmiyor
- > Antagonist etkisi bilinen bileşiklerden yola çıkılır.
- > Antagonist etkisi bilinen 5 bileşik:



CoMFA ANALİZLERİ > ÖRNEK

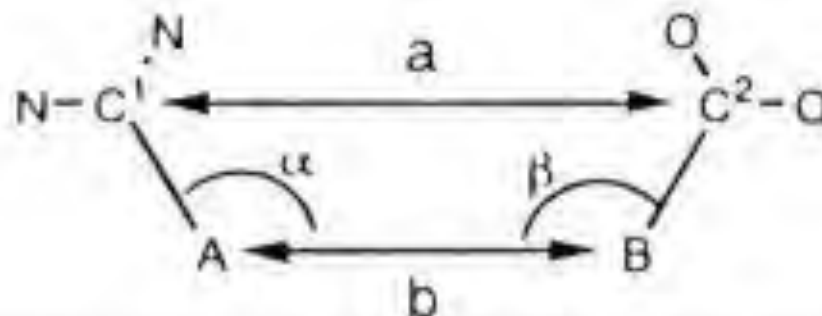
5 Antagonistin Uyum (Alignment) Çalışması | Farmakofor Analizi



Uyum çalışması yapılan 5 bileşik > Beyaz, Mor Turuncu Mavi Sarı
Daha sonra sentezlenen bileşik > Yeşil

CoMFA ANALİZLERİ > ÖRNEK

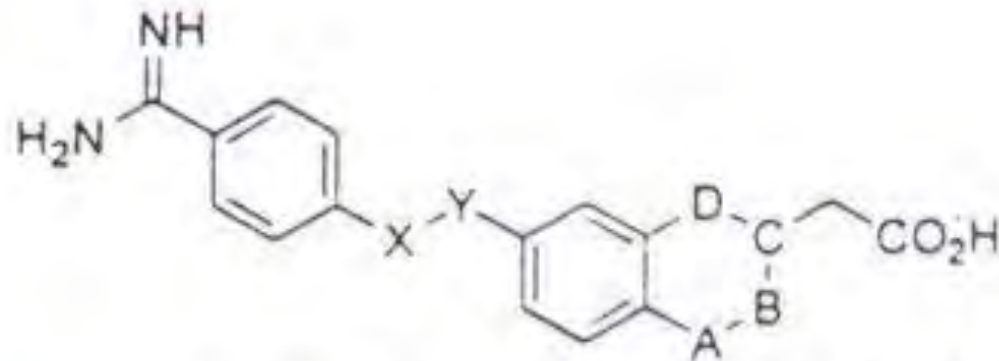
Farmakofor Analizi Parametrizasyonu



compd	distance, Å		angle, deg	
	a	b	α	β
5 ^a	13.66	11.78	156.84	105.75
6 ^b	13.90	12.35	166.32	88.96
7 ^c	14.19	12.44	165.50	106.28
8 ^d	13.85	12.46	156.02	87.82
9 ^e	13.89	12.31	166.81	91.00

CoMFA ANALİZLERİ > ÖRNEK

Farmakofor Analizi Sonucu Yeni Sentezlenen ve Etkisi Saptanan Bileşikler



- 10a: A = B = D = CH₂, C = CH, X-Y = C(=O)-NH
10b: A = B = D = CH₂, C = CH, X-Y = C(=O)-N(CH₃)
10c: A = O, B = D = CH₂, C = CH, X-Y = C(=O)-NH
10d: A = B = D = CH₂, C = N, X-Y = C(=O)-NH
10e: A = B = D = CH₂, C = CH, X-Y = NH-C(=O)
10f: A = B = D = CH₂, C = CH, X-Y = CH₂-O
10g: A-B = CH=CH, C-D = C=CH, X-Y = CH₂-O
10h: A = B = D = CH₂, C = CH, X-Y = CH=CH
10i: A = B = D = CH₂, C = CH, X-Y = CH₂CH₂

CoMFA ANALİZLERİ > ÖRNEK

Yeni Sentezlenen Bileşiklerin CoMFA Analizleri

(PLS Analiz Sonucunda cross-validated $q^2=0.637$ $r^2=0.993$)



CoMFA Analizleri ile elde edilen sterik ve elektrostatik alanlar.

Sarı (Negatif) > Hacimli Grup (Daha az hacimli grup isteniyor).

Mavi > Elektron yoğunluğunun pozitif katkısı.

Kırmızı > Reseptör ile amit grubu arasında Elektrostatik Etkileşmenin negatif katkısı.

CoMFA ANALİZLERİ > ÖRNEK

SONUÇ:

CoMFA ANALİZLERİ SONUCUNDA ELDE EDİLEN VERİLERE GÖRE YANDAKİ BİLEŞİKLER SENTEZLENİR:

BU BİLEŞİKLER BİR ÖNCEKİ GRUBA GÖRE OLDUKÇA ETKİLİ BULUNURLAR



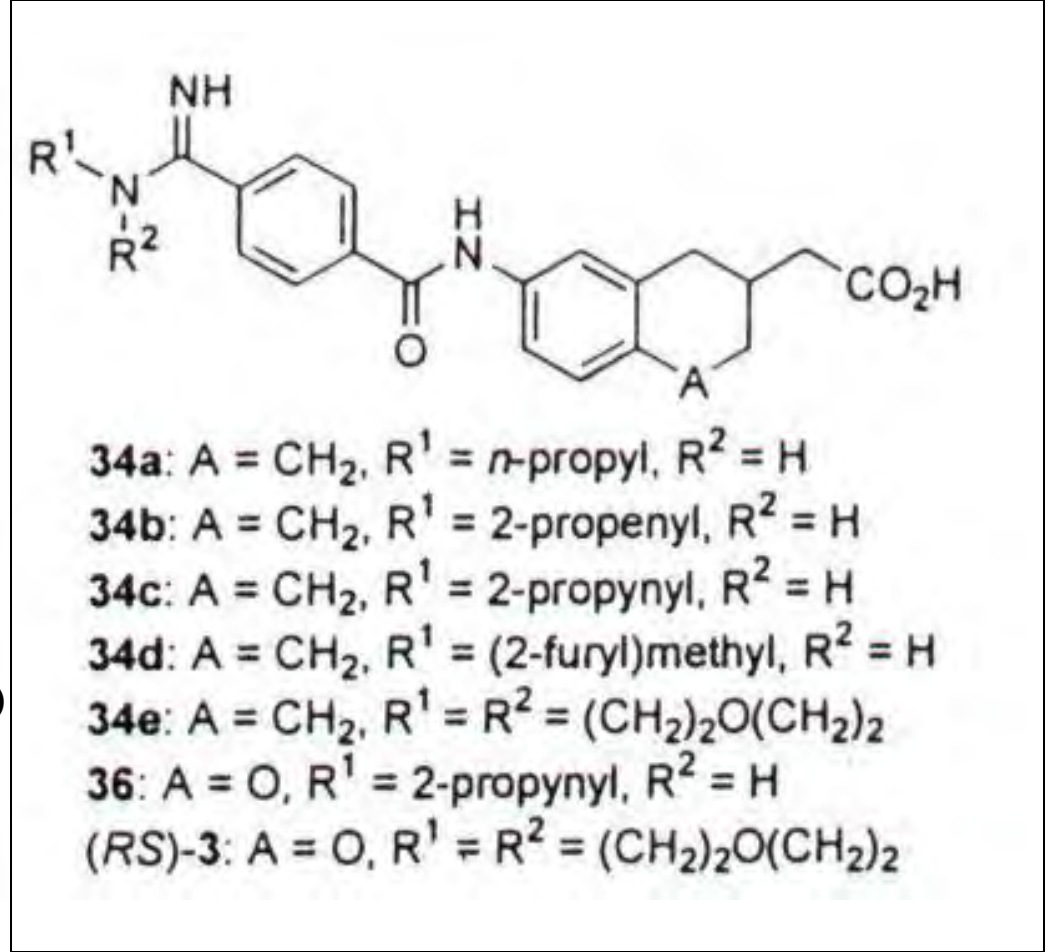
EN ÜMİT VERİCİ OLAN EN SON BİLEŞİK



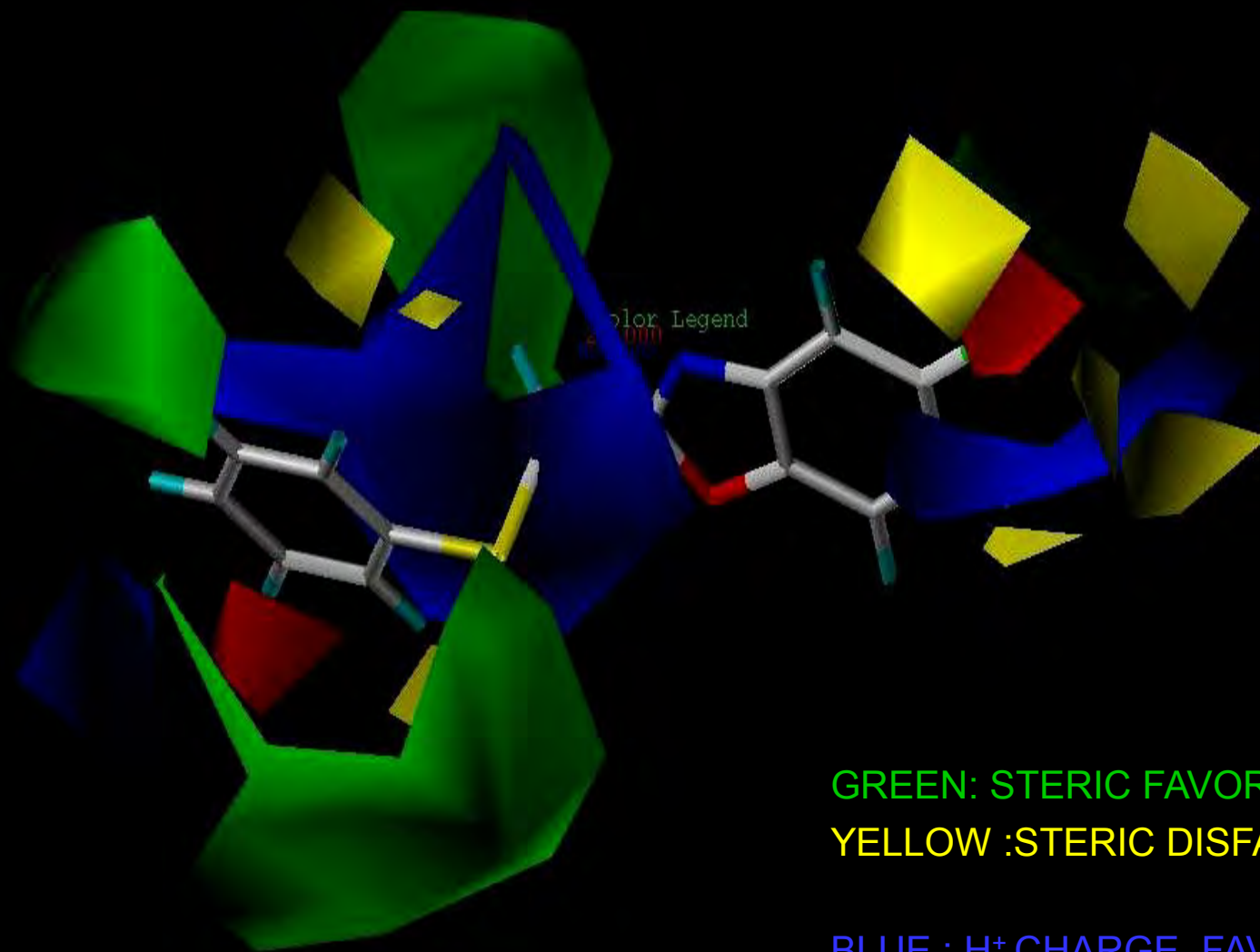
2 ENANTIOMERİ OLAN SON BİLEŞİĞİN (S) ŞEKLİNİN ETKİLİ OLDUĞU SAPTANIR.



KLİNİK ARAŞTIRMALARA SEVKEDİLİR.



STERIC and ELECTROSTATIC CONTOURED FIELDS



GREEN: STERIC FAVORED
YELLOW :STERIC DISFAVORED

BLUE : H⁺ CHARGE FAVORED
RED : H⁺ CHARGE DISFAVORED

HEDEF (RESEPTÖR) KAYNAKLI İLAÇ TASARIMI

Hedeften hareketle 3-boyutlu ilaç tasarımı

DOCKING YÖNTEMİ

**MOLEKÜLÜN RESEPTÖR
CEPLERİNE YERLEŐTİRİLMESİ
YÖNTEMİ**

DOCKING

Etkili olabilecek bileşik, Sterik ya da Elektrostatik yönden reseptördeki ceplere uygunluğu değerlendirilerek tasarlanır.

Protein (Reseptör) yüzeyi → Elektrostatik Potansiyeline göre renklendirilmiştir.

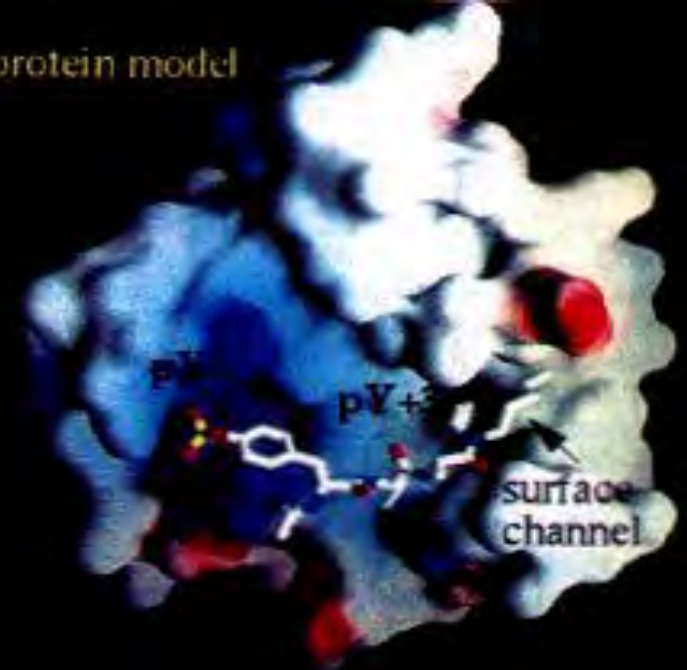
Kırmızı → Negatif;

Mavi → Pozitif

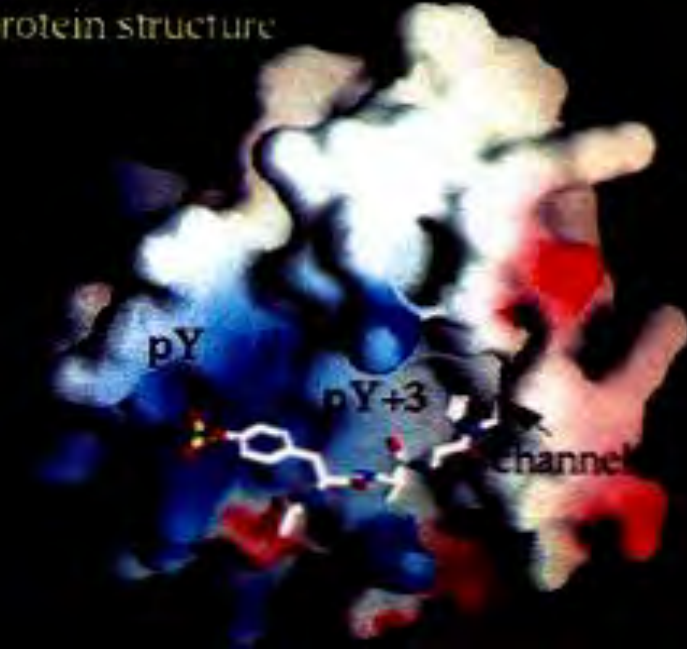
PY cebi → Elektropozitif;

pY+3 → hidrofobik; hidrofobik kanal

(a) homology protein model



(b) published protein structure



DOCKING

Kontoyianni, Sokol, and McClellan • Vol. 26, No. 1 • Journal of Computational Chemistry

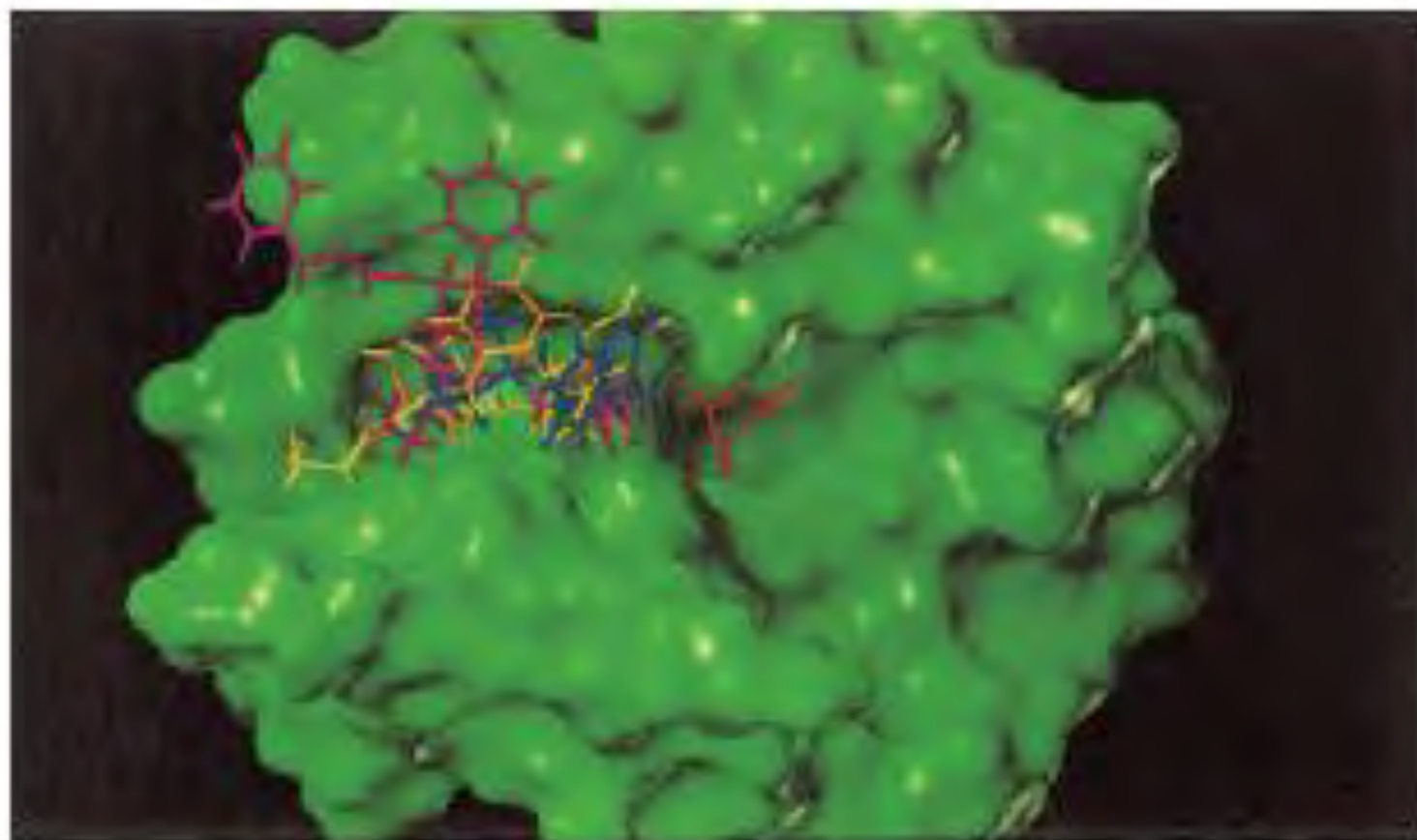
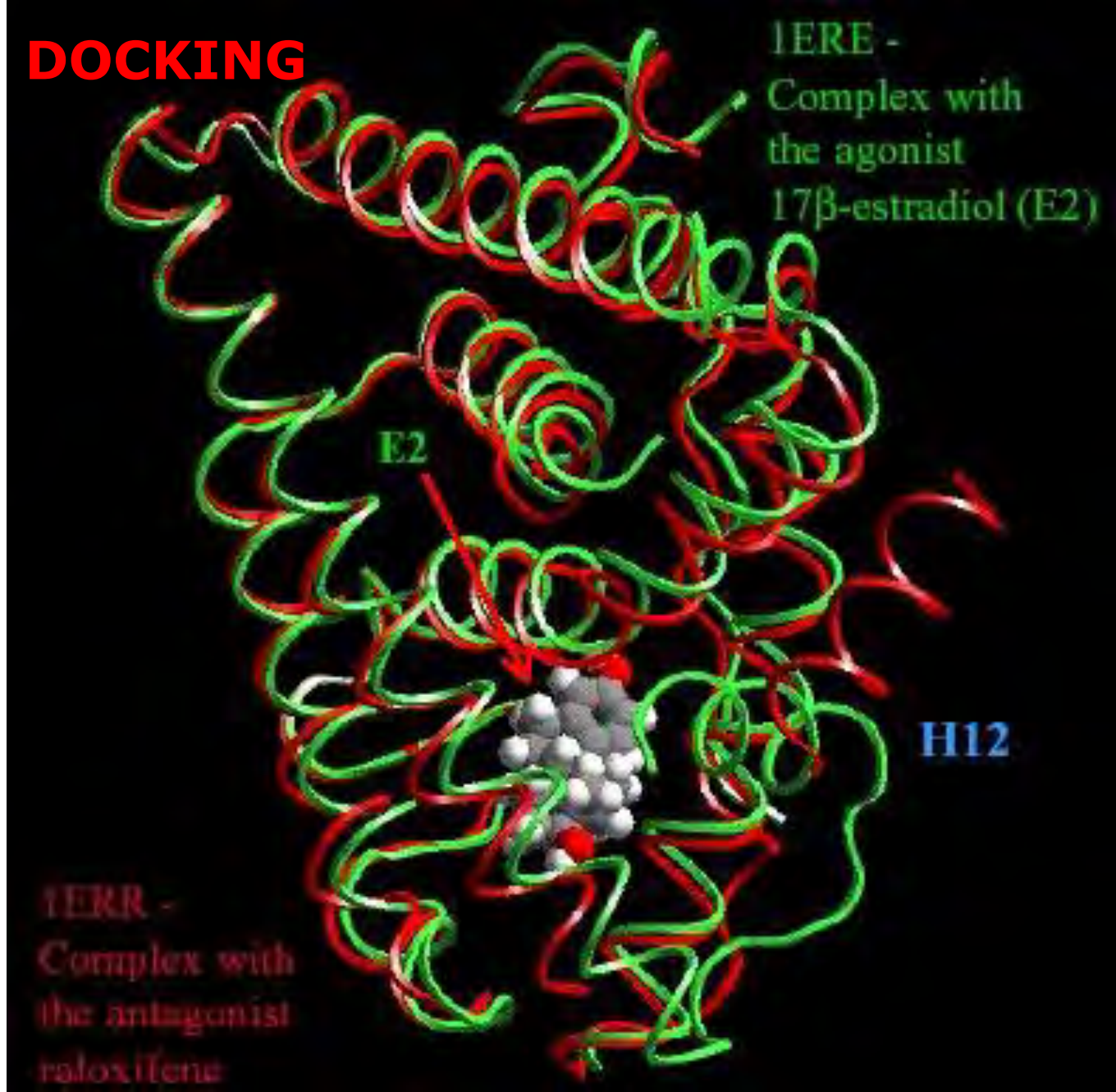


Figure 2. Inhibitors of thermolysin docked with FlexX. A representative ligand of a crystal complex is shown in red. The inhibitors are not docked as deeply into the pocket as the bound antagonist.

DOCKING

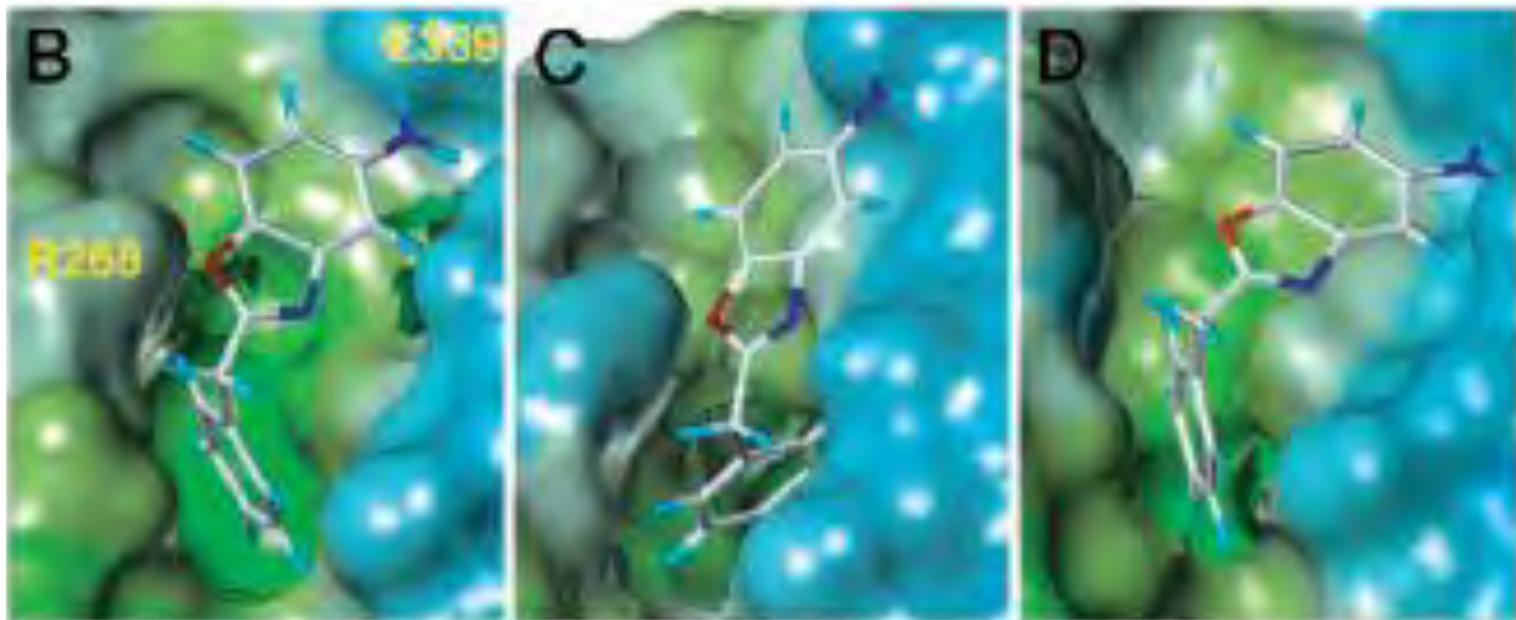


ANTİVİRAL ETKİLİ YENİ BİLEŞİKLER ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

Prof. Dr. Esin AKI ve Grup Çalışmalarından
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

www.esisresearch.org





A target site for template-based design of measles virus entry inhibitors

Richard K. Plemper^{*}, Karl J. Erlandson^{*}, Ami S. Lakdawala[†], Aiming Sun[†], Andrew Prussia[†], Jutatip Boonsombat[†], Esin Aki-Sener[‡], Ismail Yalcin[‡], Ilkay Yildiz[‡], Ozlem Temiz-Arpaci[‡], Betul Tekiner[‡], Dennis C. Liotta[†], James P. Snyder^{†§}, and Richard W. Compans^{*§}

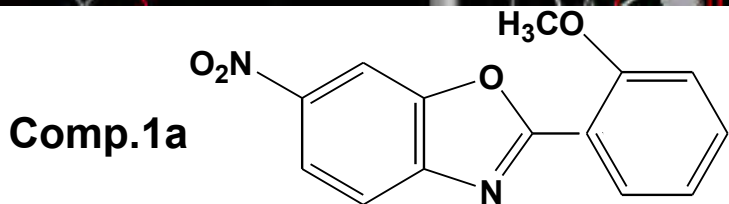
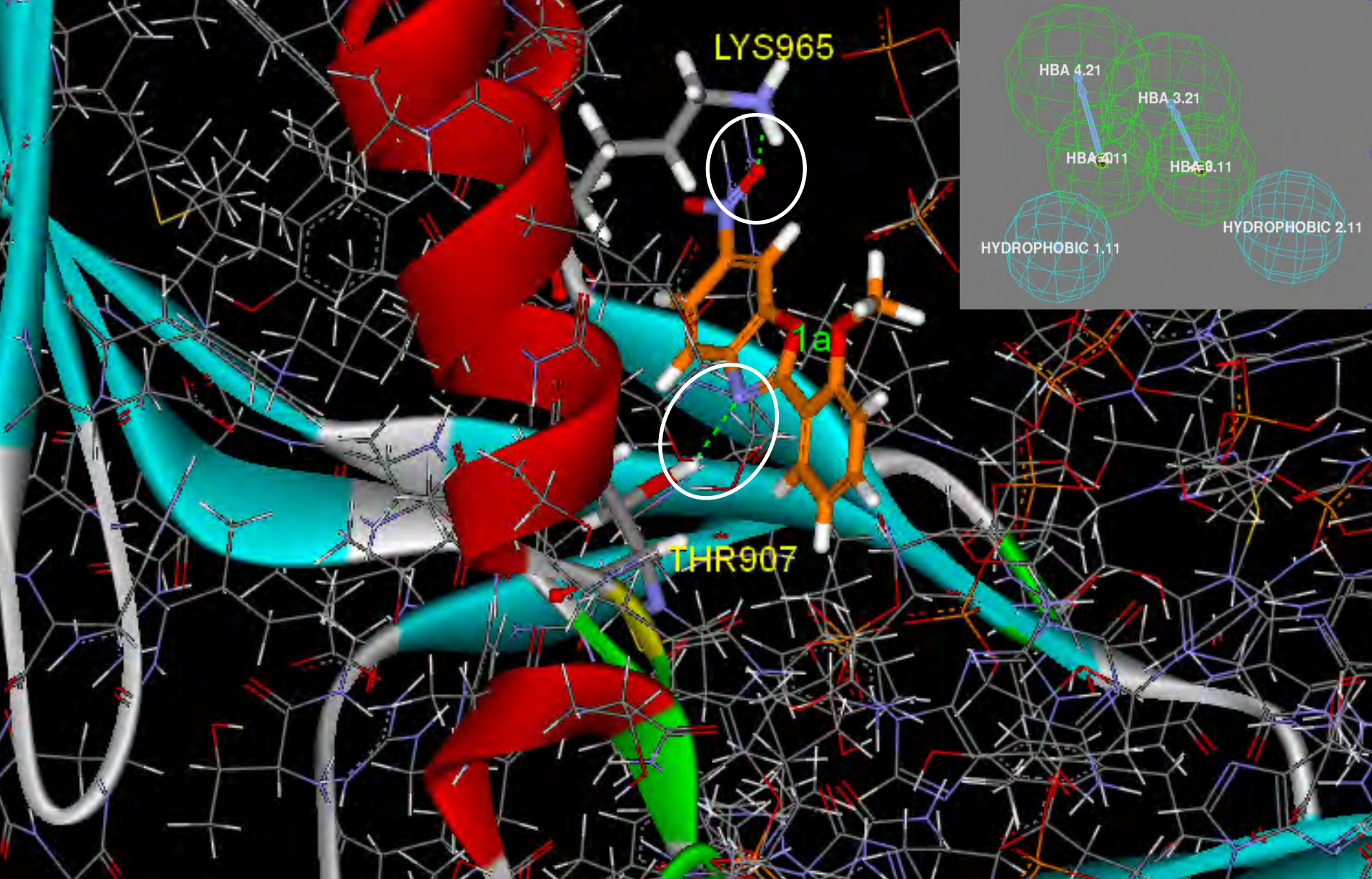
PNAS | April 13, 2004 | vol. 101 | no. 15 | 5629

Proceedings of the National Academy of Sciences

TOPOISOMERAZ II INHIBİTORÜ YENİ BİLEŞİKLERİN DOKİNG ÇALIŞMALARI

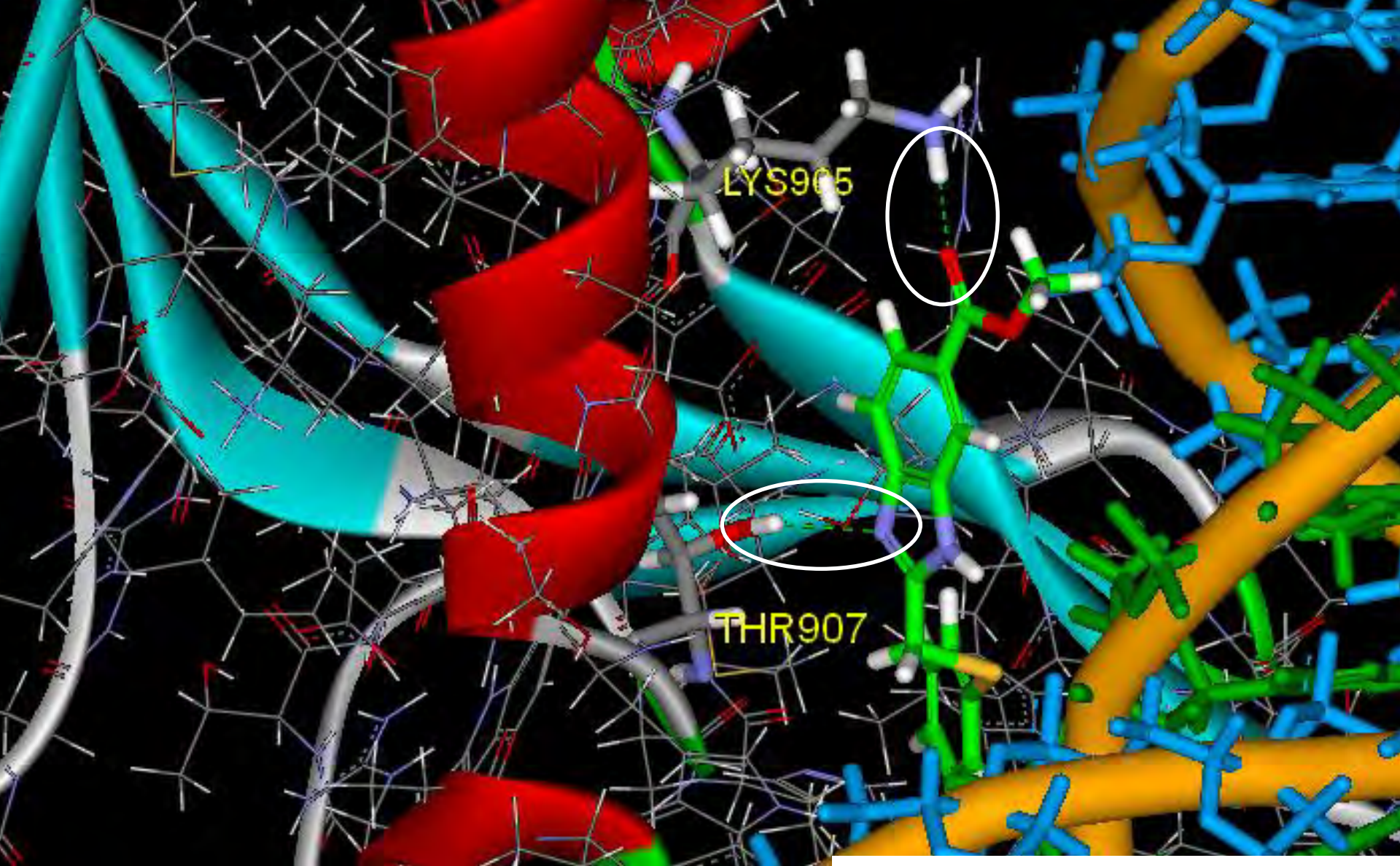
Prof. Dr. Esin AKI ve Grup Çalışmalarından
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

www.esisresearch.org



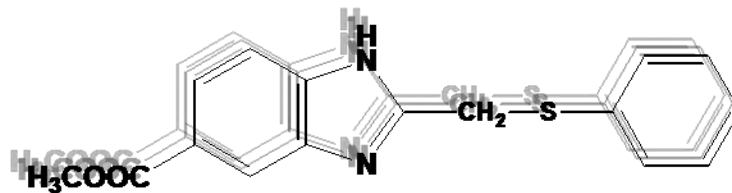
H-Bağları: LYS965 & THR907

IC₅₀ : 17 μM

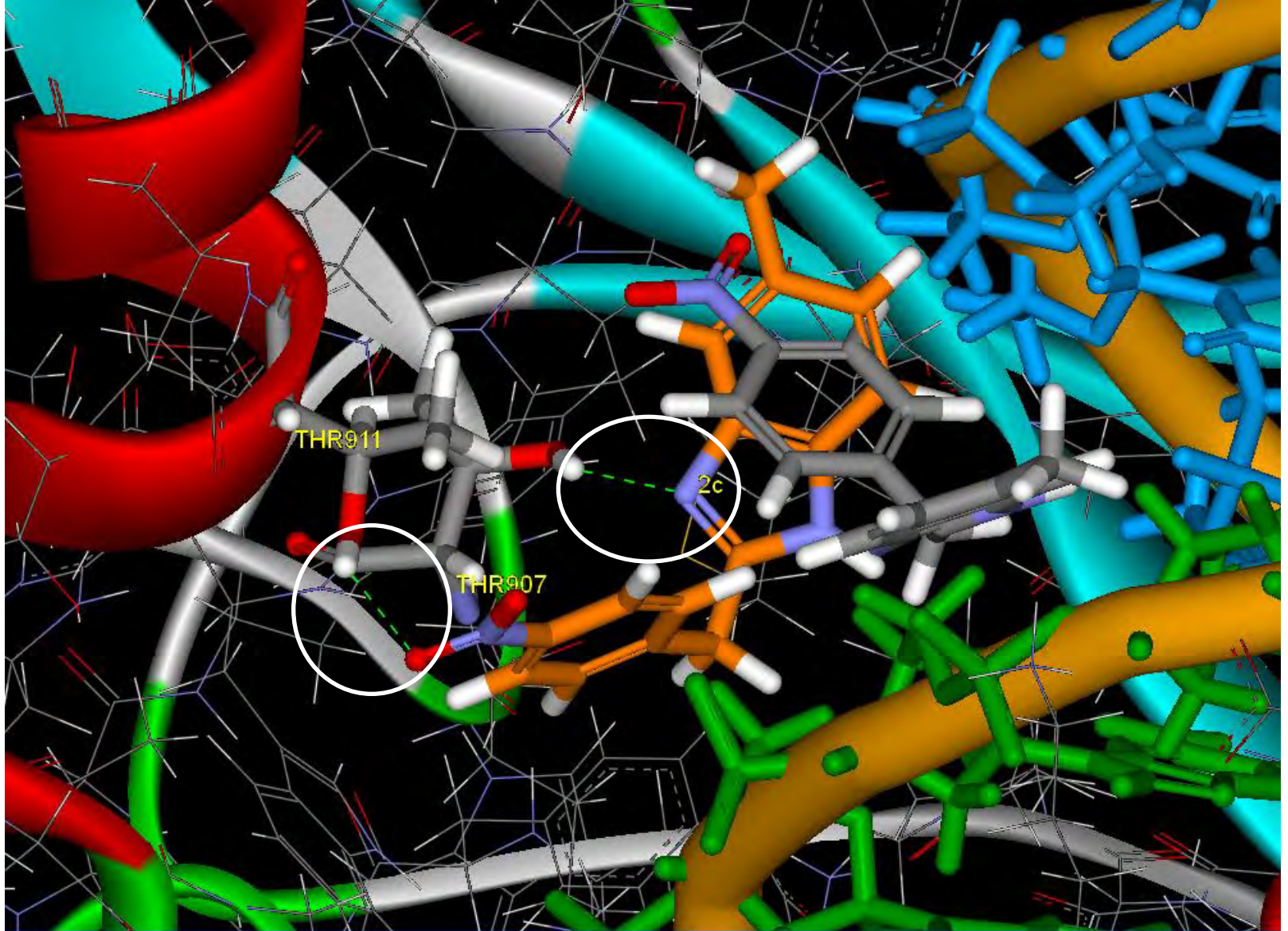


H-Bağları: LYS965 & THR907

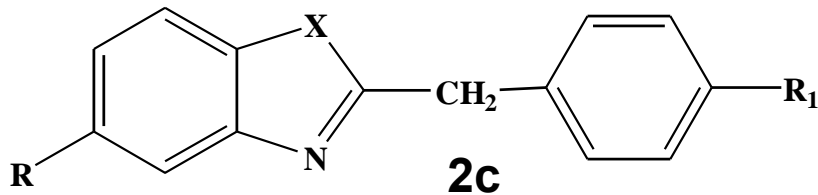
Bileşik.3c



IC₅₀ : 17 μM



R₁: -NO₂
X: -NH=



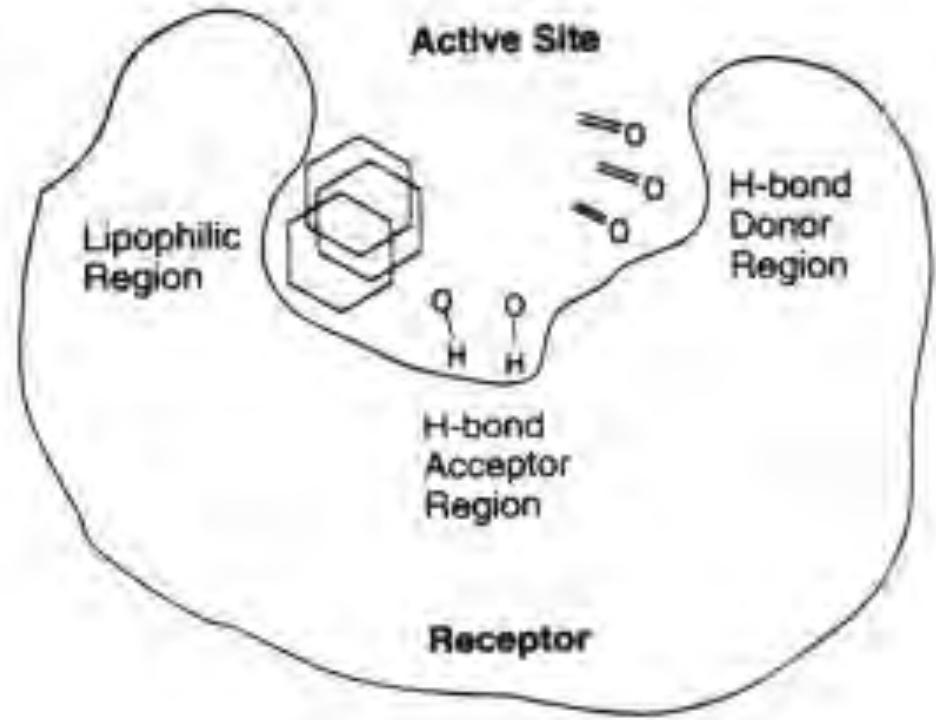
ETKİSİZ

THR911 & THR907 ile bağ
yaptığından dolayı

DE NOVO ANALİZLERİ

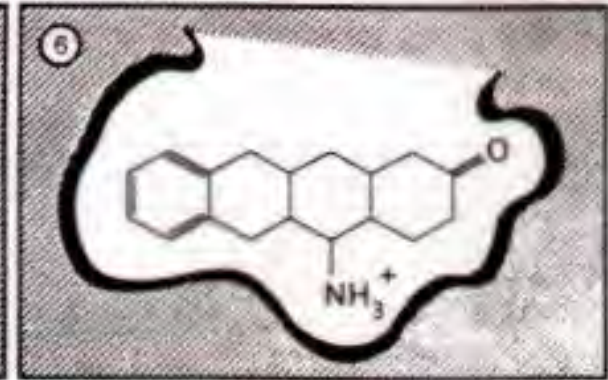
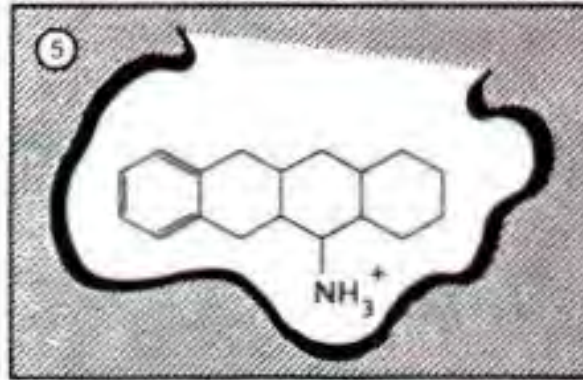
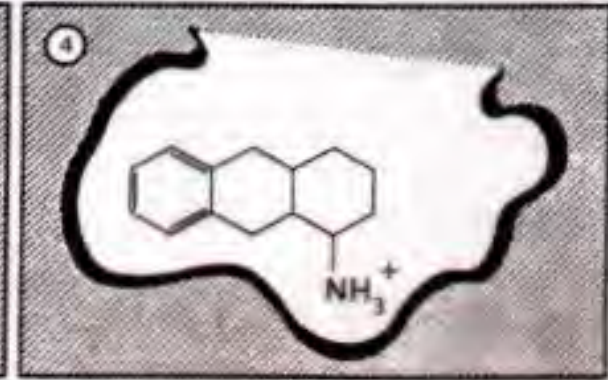
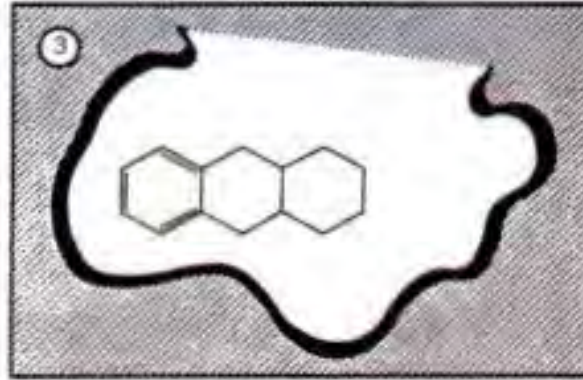
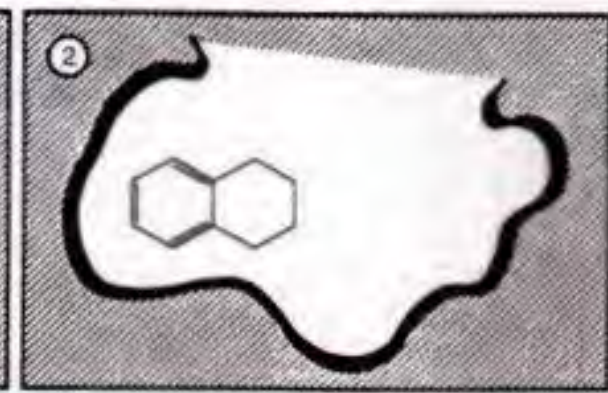
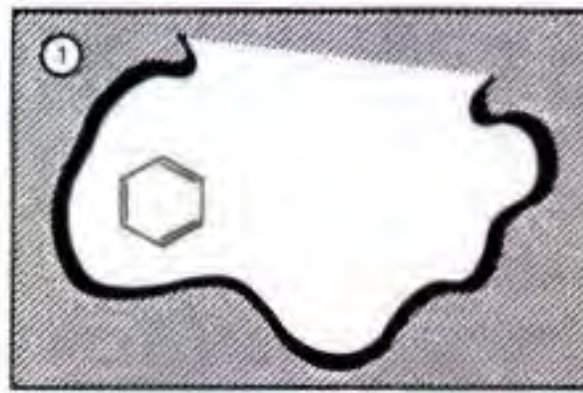
DE NOVO ANALİZLERİ

Reseptöre karşıtı olabilecek uygun küçük fragmanlar ya da atomlar yerleştirilerek etkili olabilecek ilacın yapısı tasarlanır.



MOLEKÜLÜN KADEMELİ OLUŞTURULMASI YÖNTEMİ

Etkili olabilecek ilacın yapısının çeşitli parçalarının sırası ile birbirine eklenmesi ile oluşturulması.

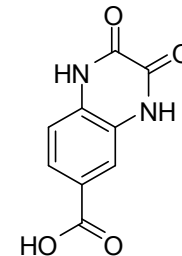
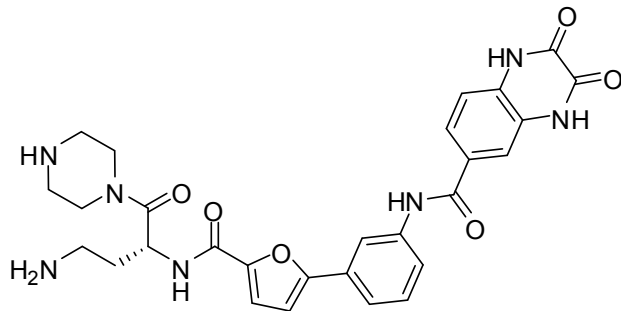
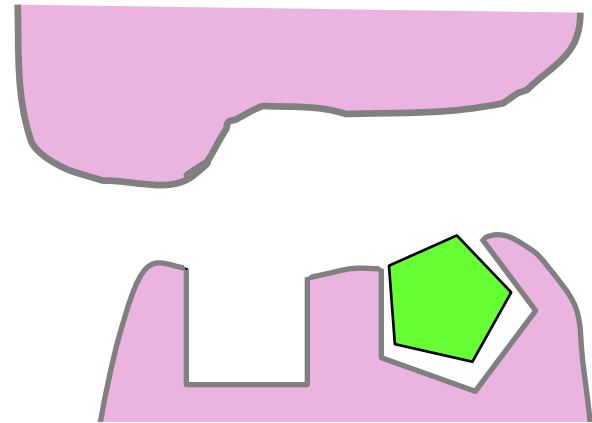
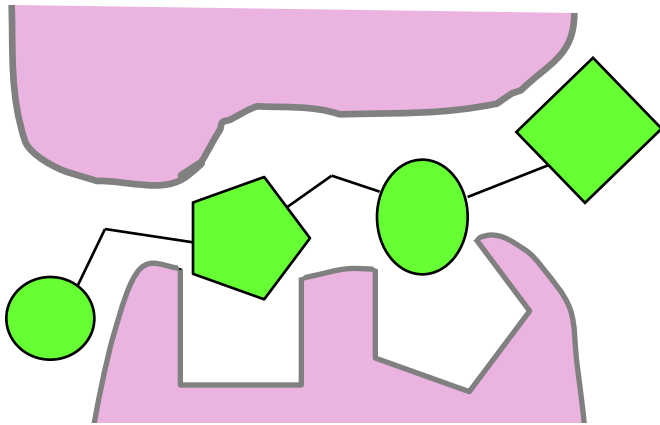


FRAGMANLARDAN HAREKETLE İLAÇ TASARIMI

(FRAGNOMICS)
(FRAGMENT BASED DRUG DESIGN)

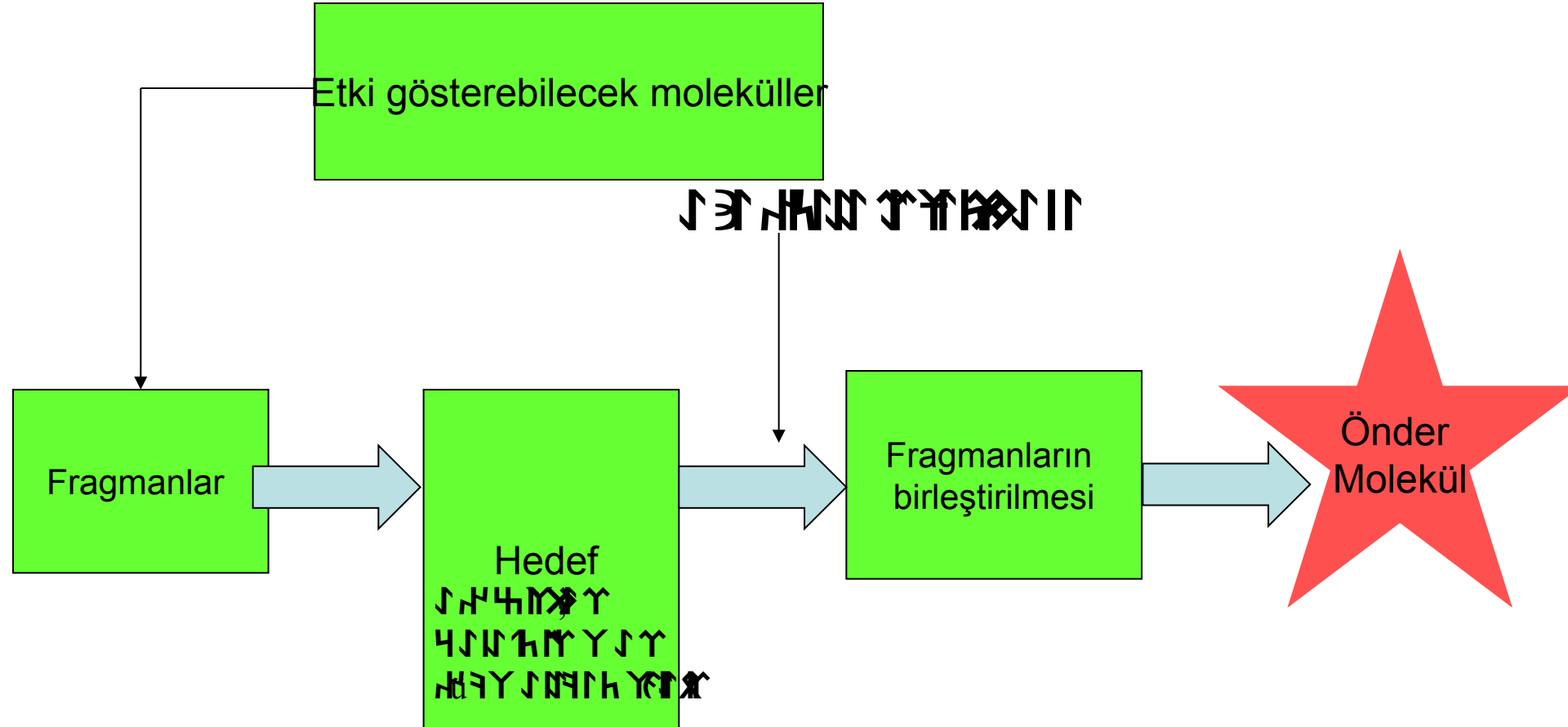
Hangi Moleküller?

- Molekül Ağırlığı ~300 Da
- H-bağ donörü (HBD) <3
- H-bağ akseptörü (HBA) <3



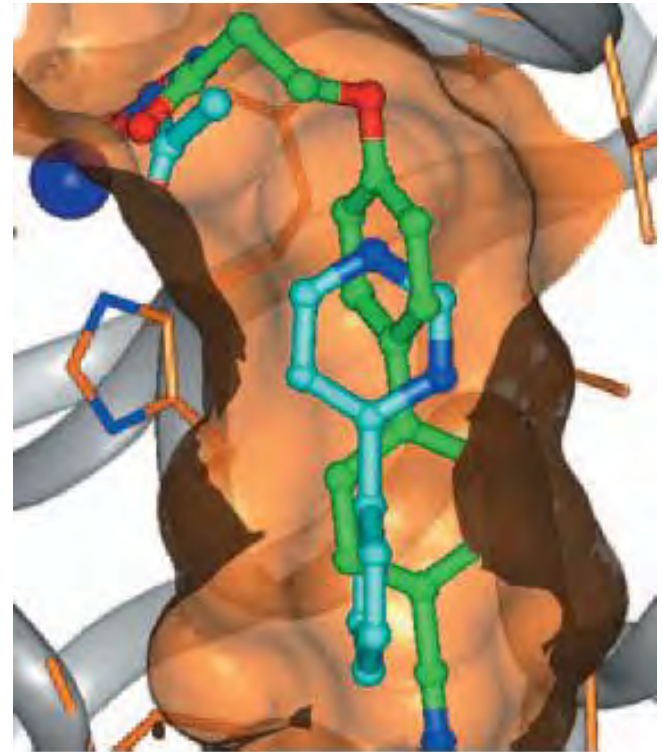
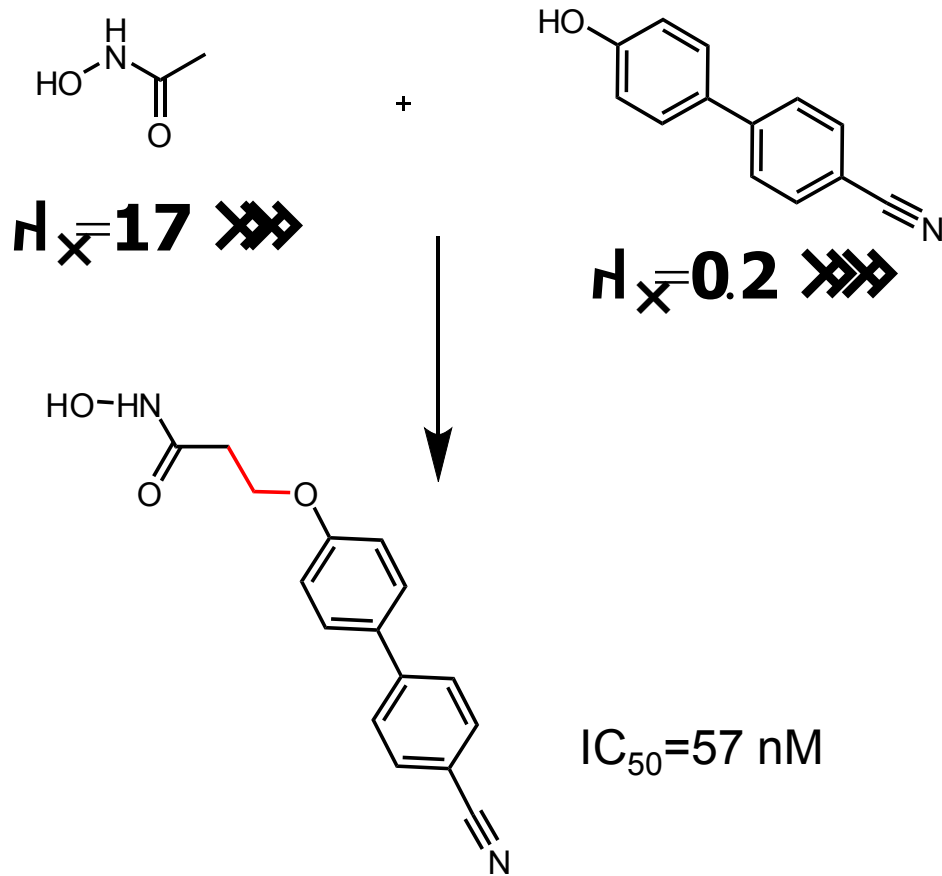
Fragnomiks: Fragmana Dayalı İlaç Tasarımı

- Bu yöntem kısmen basit ve küçük moleküller için uygulanır.



Fragmana Dayalı İlaç Tasarım Uygulamaları

Metalloproteinaz İnhibitorleri



Yıldırım, I. Ö. *J. H. JACS.* 1997, **119**, 5818-5827

Yıldırım, I. Ö. *J. H. JACS.* 2004, **126**, 8389

Hedef Tabanlı Tasarım Ürünü

Indinavir CRIXIVAN®

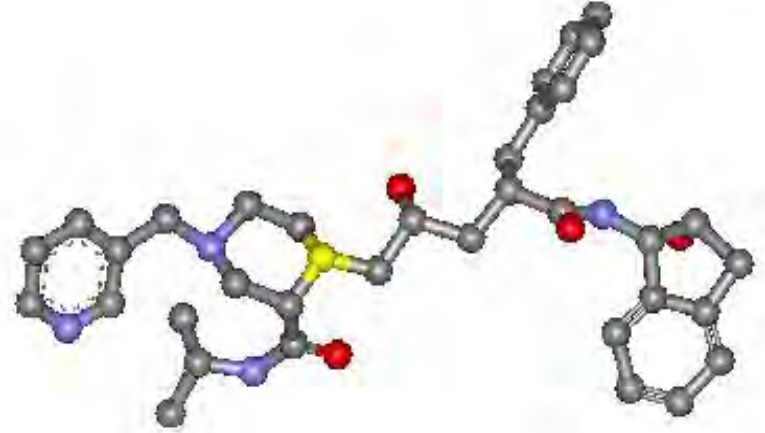
AIDS de kullanılır
(HIV-1 Proteaz İnhibitörü)

Merck İlaç Firması

- X-ışınları kristalografisi
- Moleküler Mekanik Hesaplamaları
- Hedef Tabanlı Tasarım

- Merck çalışanları ACS'den "Yaratıcı Tasarım" ödülünü almışlardır.

Chem. Eng. News, 1999, Jan. 11



Dorsey, B. D. *et al. J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3443-3451; Holloway, M. K. *et al. In Computer-Aided Molecular Design*, Reynolds, C. H. *et al.*, Eds. ACS Symp. Series 589, **1995**, 36-50.

Hedef Tabanlı Tasarım Ürünü

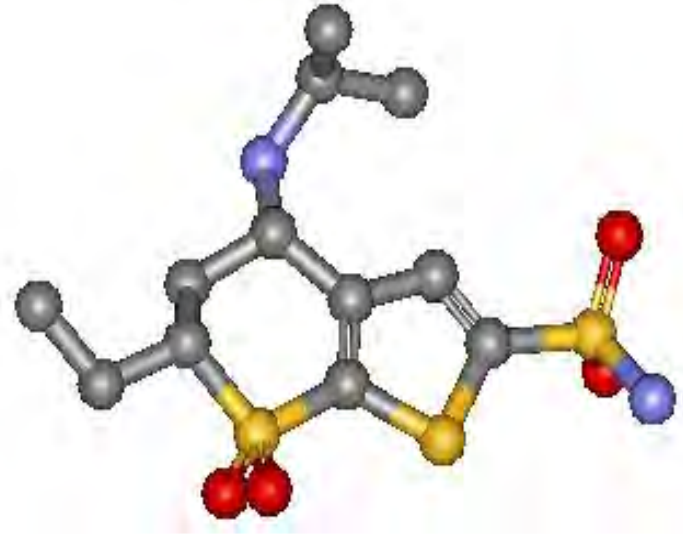
Dorzolamide TRUSOPT®

Glaucoma tedavisi

(Karbonik anhidraz inhibitorü)

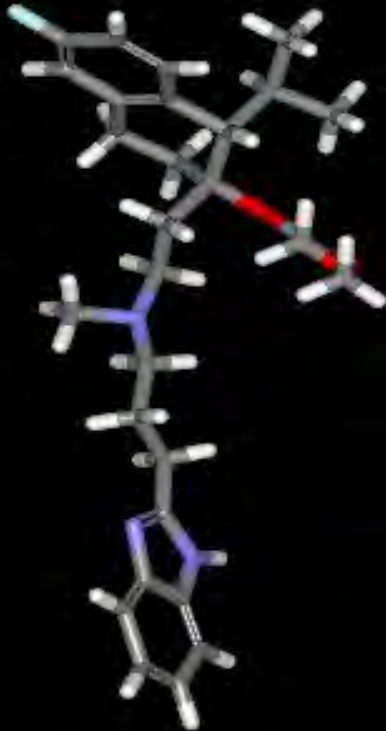
Merck İlaç Firması

- Ab initio hesaplamaları
- Hedef Tabanlı Tasarım



Greer, J. et al. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1035-1054; *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 2510

İlaç piyasasına verildikten sonra geri çekilen ilaçlar



- **Mibefradil (Posicor)**
- Kalsiyum kanal blokörü
- Hoffmann LaRoche tarafından
- Piyasaya giriş: Mayıs 1997
- Piyasadan çekiliş: Haziran 1998
- Nedeni: İlaç-ilaç etkileşimleri (p450 3A4'nin inhibisyonu)
- Markette kalış süresi: 11 ay



Kanser tedavisinde umut Ankara'dan



Araştırmaya
imza atan
ekibin
buluşu
patent aldı.

ANKARA Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğretim üyeleri, kanser tedavisinde yeni bir buluşa imza attılar. Fakültenin Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. İsmail Yalçın ve Prof. Dr. Esin Akı'nın önderliğinde Prof. Dr. İlkey Yıldız, Prof. Dr. Özlem Temiz Arpacı ve Doç. Dr. Betül Tekiner Gülbaş'dan oluşan ekibin uluslararası bir çalışmayla geliştirdiği yeni bir ilaç formülüne Almanya'da patent verildi.

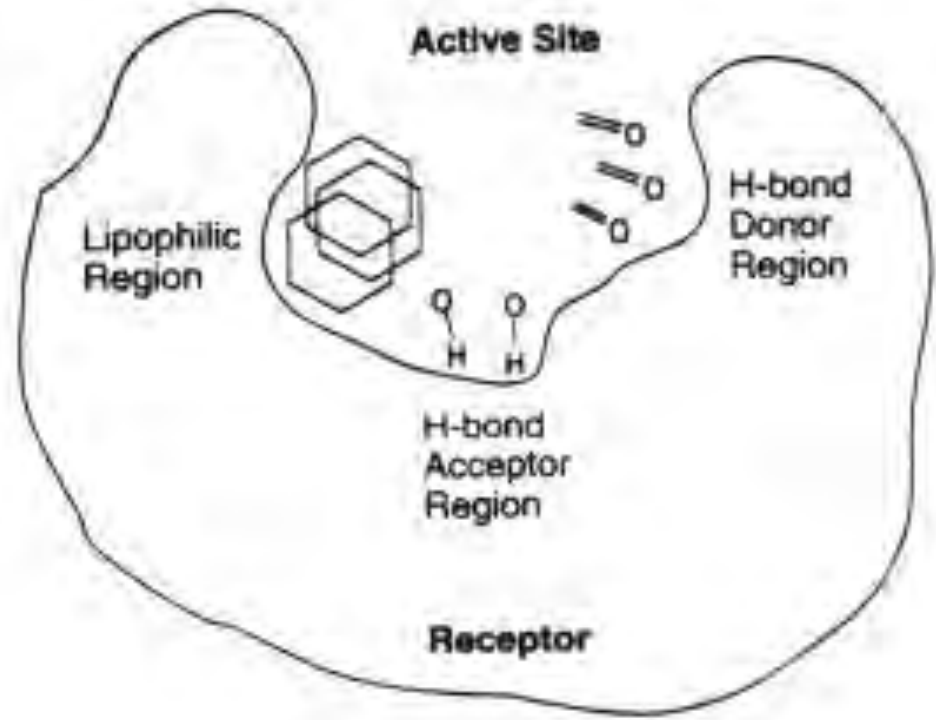
TOKSİK YAN ETKİLER AZALIYOR

Üniversiteden yapılan açıklamada, yeni ilaç formülünün tümör hücrelerini yok ettiği belirtildi. Açıklamada, klasik kemoterapide kullanılan ve çok önemli toksik yan etkileri olduğu bilinen ilaçların, yeni ilaç molekülleri ile birlikte kullanıldıklarında toksik yan etkilerinin azalarak üstesinden gelindiği gözlemlendiği belirtildi.

DE NOVO ANALİZLERİ

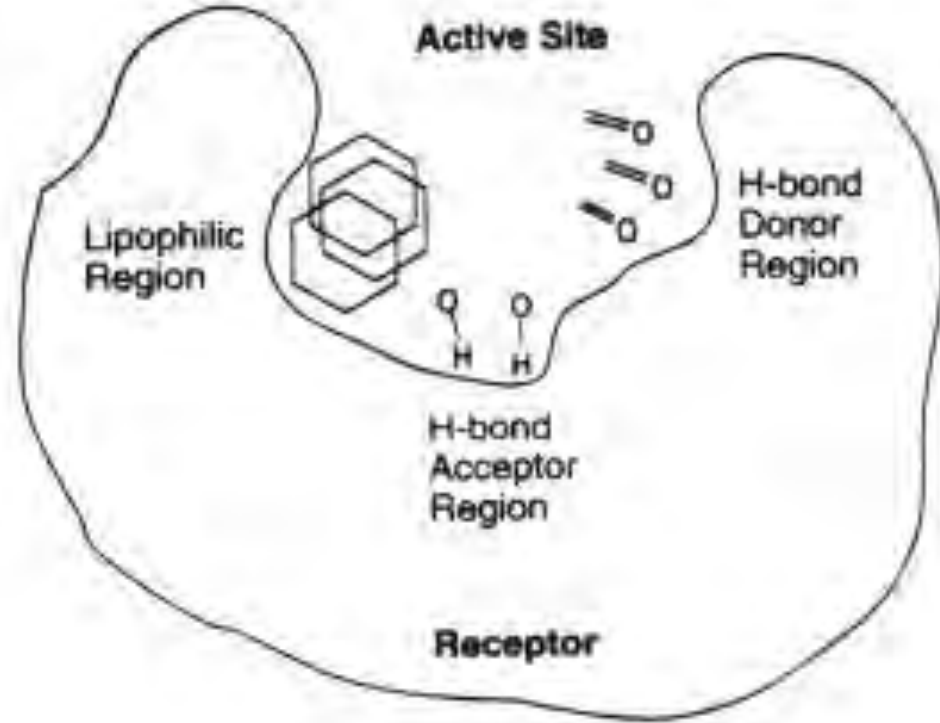
DE NOVO ANALİZLERİ

Reseptöre karşıtı olabilecek uygun küçük fragmanlar ya da atomlar yerleştirilerek etkili olabilecek ilacın yapısı tasarlanır.



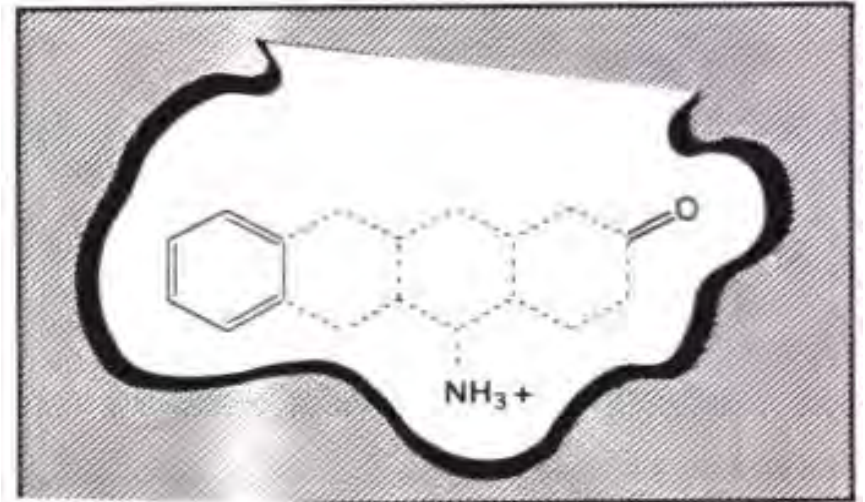
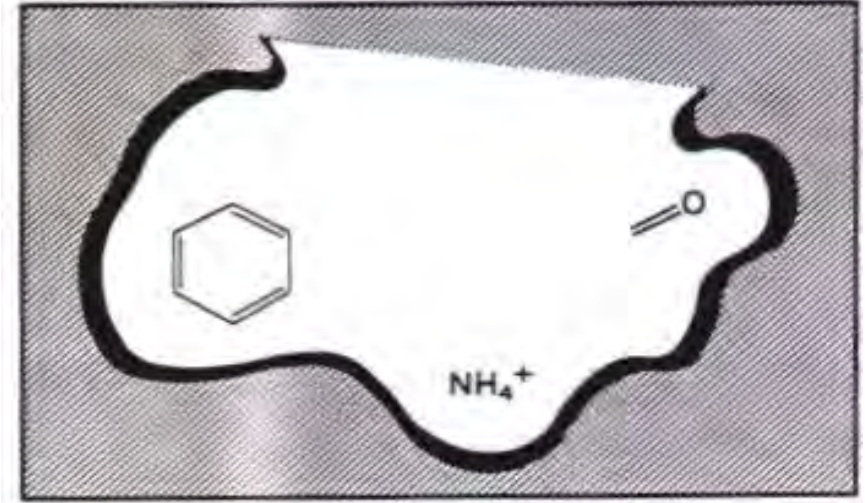
1) ATOM YA DA FRAGMANLARIN RESEPTÖRE YERLEŐTİRİLMESİ YÖNTEMİ

Reseptöre karşıtı olabilecek uygun küçük fragmanlar ya da atomlar yerleştirilerek etkili olabilecek ilacın yapısı tasarlanır.



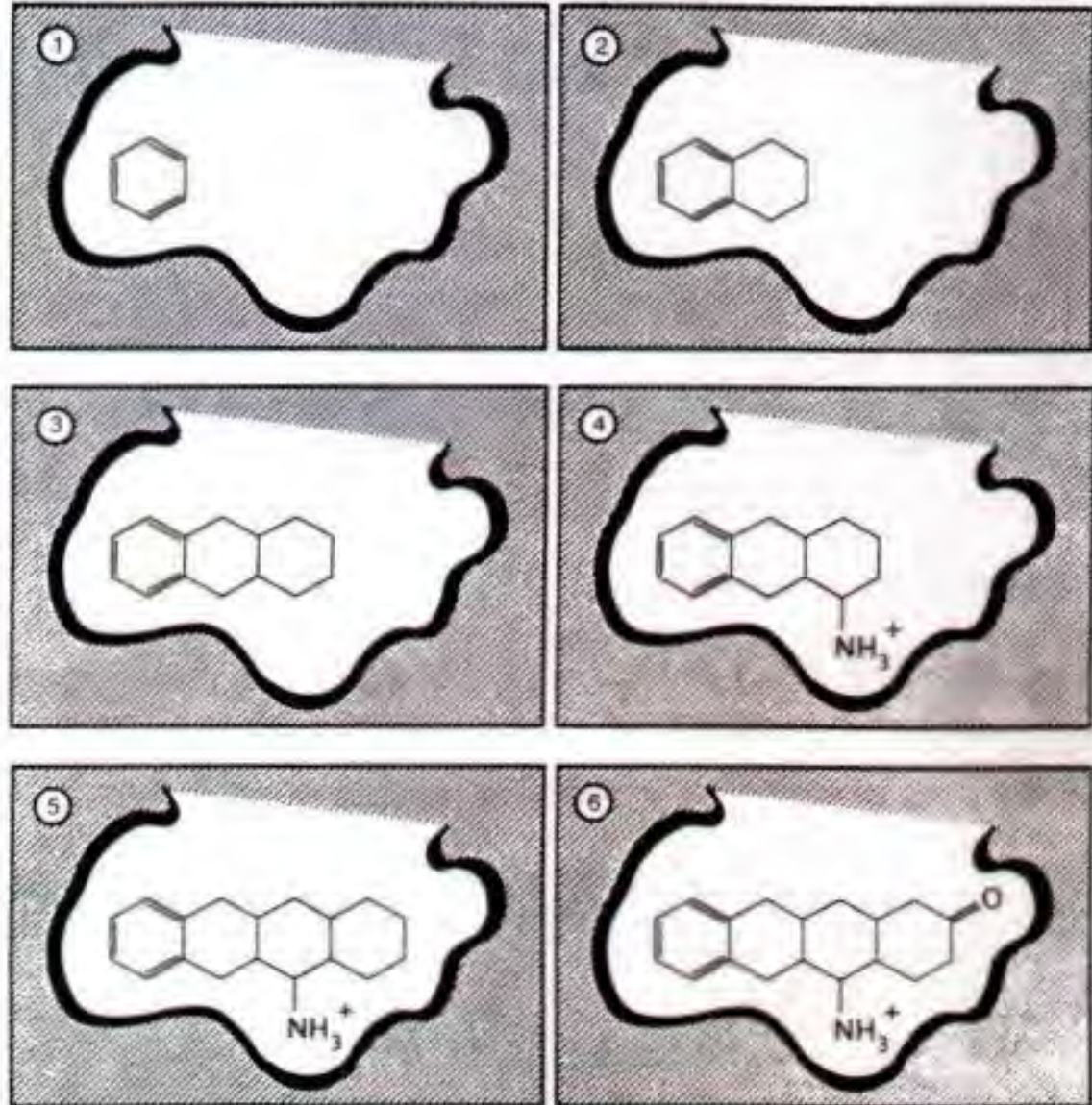
2) FRAGMANLARIN BİRLEŐTİRİLMESİ YÖNTEMİ

Etkili olabilecek ilacın yapısı çeœitli fragmanların birleœtirilmesi ile tasarlanır.



3) MOLEKÜLÜN KADEMELİ OLUŞTURULMASI YÖNTEMİ

Etkili olabilecek ilacın yapısının çeşitli parçalarının sırası ile birbirine eklenmesi ile oluşturulması.

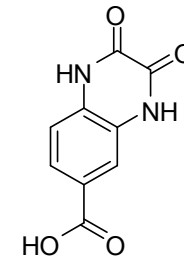
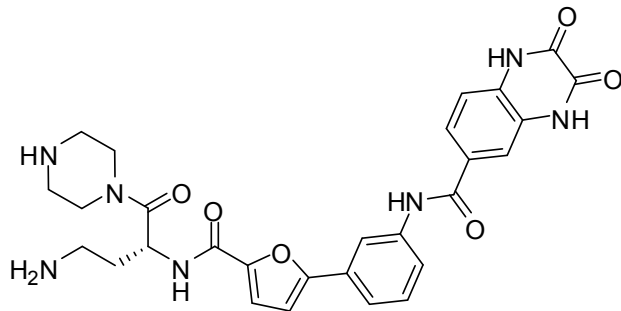
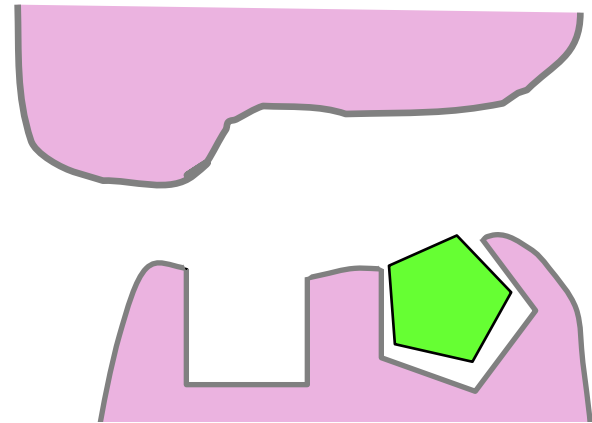
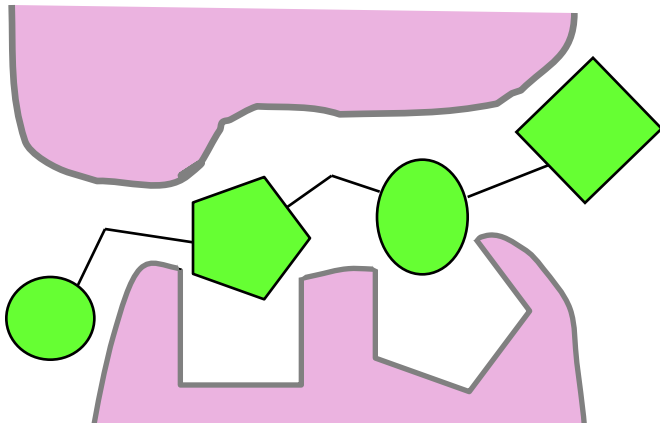


FRAGMANLARDAN HAREKETLE İLAÇ TASARIMI

(FRAGNOMICS)
(FRAGMENT BASED DRUG DESIGN)

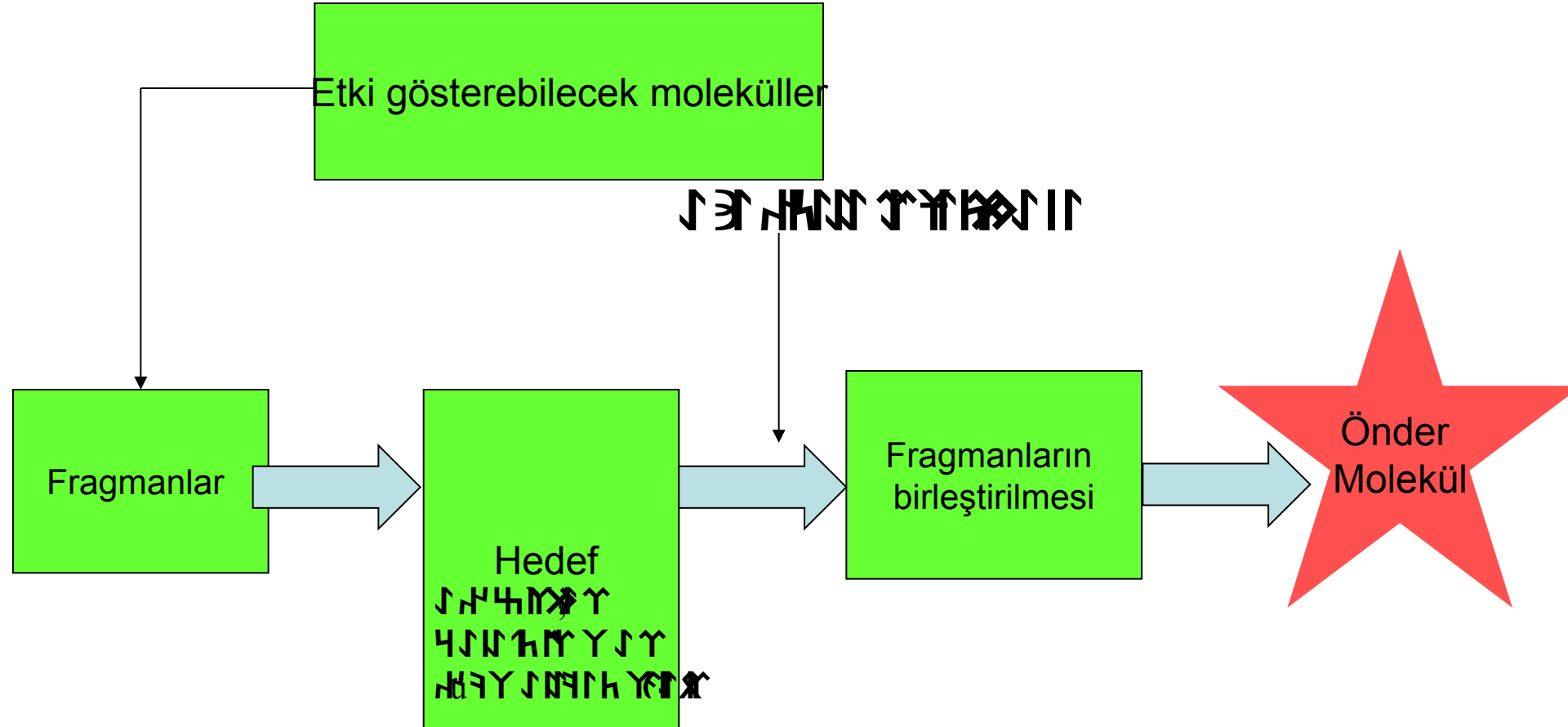
Hangi Moleküller?

- Molekül Ağırlığı ~300 Da
- H-bağ donörü (HBD) <3
- H-bağ akseptörü (HBA) <3



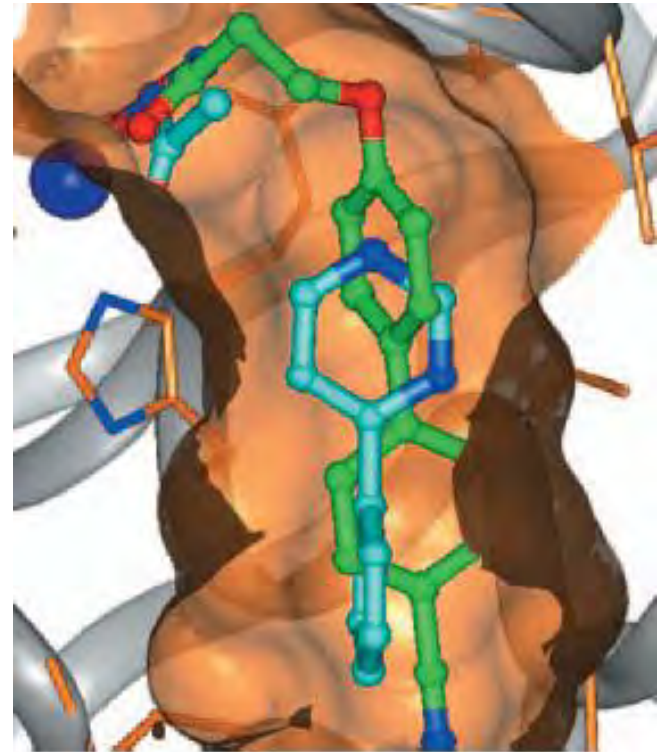
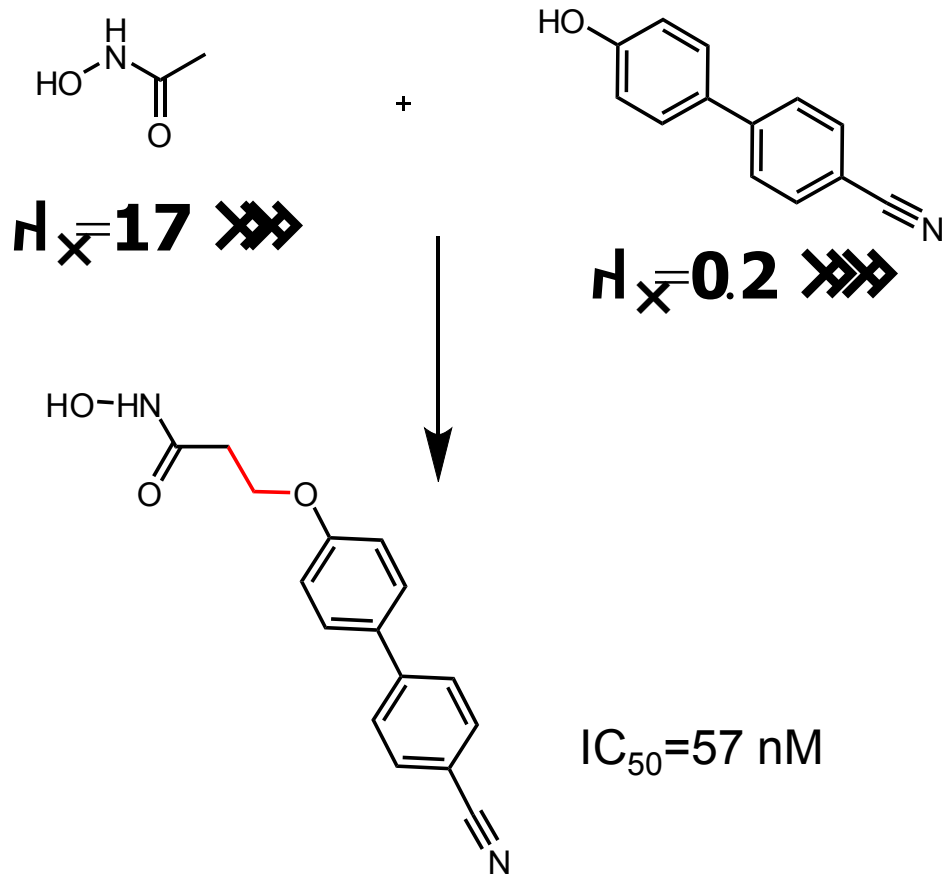
Fragnomiks: Fragmana Dayalı İlaç Tasarımı

- Bu yöntem kısmen basit ve küçük moleküller için uygulanır.



Fragmana Dayalı İlaç Tasarım Uygulamaları

Metalloproteinaz İnhibitorleri



Yıldırım, I. Ö. *J. H. JACS.* 1997, **119**, 5818-5827

Yıldırım, I. Ö. *J. H. JACS.* 2004, **126**, 8389